Über die aminometrische Bestimmung pharmazeutisch wichtiger Alkaloide in offizinellen Drogen.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Rudolf Siber
aus Würzburg

Tag der mündlichen Prüfung: 1. April 1938

Buchdruckerei Max Döres, Erlangen, Rückertstraße 1
1938

Dekan: Professor Dr. J. Schwemmle
Referent: Professor Dr. R. Dietzel

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für pharmazeutische und angewandte Chemie der Universität Erlangen, das unter der Leitung von Herrn Professor Dr. R. Dietzel steht, in der Zeit vom Wintersemester 1935/36 bis Sommersemester 1937 ausgeführt.

Die Anregung hierzu erhielt ich von Herrn Professor Dr. R. Dietzel und Dr. W. Paul. Herr Dr. W. Paul leitete die Arbeit und stand mir bei ihrer Ausführung mit seinem Rate jederzeit in liebenswürdiger Weise zur Seite. Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinen hochverehrten Lehrern, insbesondere Herrn Professor Dr. R. Dietzel, für das Wohlwollen und Interesse, das sie meinen Studien entgegenbrachten, auch an dieser Stelle herzlichen Dank auszusprechen.

Inhaltsübersicht.

Seite

I. Allgemeines zur Methodik der Alkaloidbestimmungen 7

II. Die Grundlagen der aminometrischen Titration . . . 10

Die Titration reiner Alkaloide 10

III. Zur Bestimmung der Mutterkornalkaloide in Secale cornutum 18

IV. Zur aminometrischen Bestimmung des Morphins . . 27

V. Zur aminometrischen Bestimmung von Tollkirschenblättern 40

VI. Zusammenfassung 51

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533902_0136

I. Allgemeines zur Methodik der Alkaloidbestimmungen.

Nachdem die galenische Pharmazie in neuester Zeit in gewissen Richtungen eine Wiedergeburt im Apothekenlaboratorium erlebt, nachdem die Herstellungsmethoden zur Gewinnung hochwertiger Arzneipräparate dem Stande der jüngsten wissenschaftlichen Erkenntnisse auf dem Gebiet der Pflanzenchemie sich anzupassen bestrebt sind, kommt den Wertbestimmungsmethoden eine erhöhte Bedeutung zu. Die Alkaloide spielen als wirksame Drogenbestandteile in der pharmazeutischen Chemie eine große Rolle, und Alkaloidbestimmungen gehören zu den wichtigsten Untersuchungsmethoden, die das Deutsche Arzneibuch kennt. Denn nach der exakt bestimmbaren Alkaloidmenge bemißt sich der therapeutische Wert der Droge bzw. der aus ihr gewonnenen Extrakte und Tinkturen. Die einzelnen Ausgaben des Deutschen Arzneibuches enthalten einen Maßstab dafür, wie die pharmazeutische Wissenschaft stets eifrig bemüht war, die Methoden der Alkaloidbestimmung zu vervollkommnen und zu vereinfachen. Während in der ersten, zweiten und dritten Ausgabe quantitative Gehaltsbestimmungen überhaupt fehlen, sind die erstmalig in die vierte Ausgabe aufgenommenen Verfahren, die fast ausschließlich auf der von C. C. Keller angegebenen Methode beruhen, noch recht ungenau; bei nicht sachgemäßer Ausführung entstehen beträchtliche Ueber- und Unterwerte. Die fünfte Ausgabe hat im wesentlichen das Keller'sche Verfahren beibehalten und durch Verbesserungen die Fehler nach Möglichkeit ausgeschaltet. In der sechsten Ausgabe sind die Verfahren, insbesondere hinsichtlich Isolierung der Alkaloide aus der Droge oder der galenischen Zubereitung, der Trennung und Reinigung der Alkaloidlösungen sowie der eigentlichen Titrationen der Alkaloide wesentlich verbessert, vereinfacht und vereinheitlicht worden. In Betracht gezogen werden muß, daß man sich in den Arzneibüchern bisher auf konventionelle, d. h. mit Fehlern behaftete Methoden beschränken mußte, obwohl wissenschaftlich exakte Verfahren erwünscht gewesen wären. Der Grund hiefür ist,

daß völlig genaue Verfahren für das Apothekenlaboratorium entweder zu umständlich oder bei gewissen Alkaloiden überhaupt noch nicht bekannt sind. Den Anfang für eine auch in der Apotheke verhältnismäßig einfach ausführbare, exakte Alkaloidbestimmung schuf C. Mannich[1]) in der Morphinbestimmung im Opium. Hierauf wird später noch eingegangen werden.

Die zuerst von H. Beckurts und G. Holst[2]) sowie besonders von C. C. Keller ausgearbeitete alkalimetrische Methode der Alkaloidbestimmung wird bei allen Gehaltsbestimmungen nach dem Arzneibuch durchgeführt. Sie liefert im allgemeinen befriedigende Ergebnisse, wenn sie auch, worauf erstmalig H. M. Gordin[3]) hinwies, in der praktischen Ausführung manchmal Unsicherheit und Undeutlichkeit in der Endreaktion aufweist. Diese Mängel sind jedoch nicht in der alkalimetrischen Methode als solcher begründet, sondern vielmehr in der ganzen Art der der Titration vorhergehenden Isolierung des Alkaloids aus der Droge und der nachfolgenden Reinigung des alkaloidhaltigen Rohextrakts. Ist nun bei den Alkaloidbestimmungsmethoden des D.A.B. 6, verglichen mit denjenigen der früheren Ausgaben auch eine wesentliche Vereinfachung und Vereinheitlichung des Arbeitsganges festzustellen, so sind die Isolierungs- und Reinigungsmethoden dennoch umständlich, langwierig und zeitraubend geblieben. Es hat daher nicht an Versuchen gefehlt, unter Berücksichtigung der Eigenarten der Alkaloiddrogen den nach dem deutschen Arzneibuch vorgeschriebenen Alkaloidisolierungs- und Reinigungsvorgang auf anderem Wege durch besondere Arbeitsmethoden zu ersetzen bzw. zu vereinfachen. Unter anderem wurde auch versucht, Alkaloidbestimmungen in Drogen auf aminometrischem Wege vorzunehmen.

Zum Verständnis der Vorteile der aminometrischen Titration bei den Alkaloidbestimmungen des deutschen Arzneibuches muß zunächst kurz auf die Art der Isolierung dieser Stoffe aus der Droge eingegangen werden. Alkaloidbestimmungen werden in Samen, Blättern, Wurzeln, Rhizomen, Rinden und in ihren galenischen Zubereitungen, den Tinkturen, Extrakten und Fluidextrakten vorgenommen. Sie müssen den spezifischen Eigenschaften der betreffenden Alkaloide angepaßt werden. Doch lassen sich allgemein folgende Grundzüge bei allen Alkaloidbestimmungen erkennen. Zunächst erfolgt die Isolierung des Alkaloids aus der Droge bzw. der galenischen Zubereitung,

1) Arch. der Pharm. 45 (1935) 97.
2) Schweiz. Wochenschr. Chem. Pharm. 32 (1894).
3) B. 32 (1899) 2871.

hierauf die Trennung und Reinigung der daraus erhaltenen Alkaloidlösung und schließlich die Titration des gereinigten Alkaloids. Die Alkaloide liegen stets an Säuren gebunden vor und werden durch geeignete Basen in die freie Verbindung übergeführt. Die freien Alkaloide können nunmehr, da sie nicht in Wasser, wohl aber in organischen Lösungsmitteln löslich sind, mit letzteren dem Pflanzenteil entzogen werden. Meist sind die Alkaloide in Chloroform und Äther bzw. einem Gemisch beider Lösungsmittel löslich. Da erfahrungsgemäß jedoch neben den Alkaloiden auch andere in Chloroform und Äther lösliche Pflanzeninhaltsstoffe die gewonnene Alkaloidlösung verunreinigen, müssen die störenden Bestandteile entfernt werden. Die Beseitigung der Verunreinigungen der Alkaloidlösungen erfolgt durch Klären der Lösung nach Zusatz von Wasser mit Tragant, Talkum oder Natriumsulfat. Hierauf werden die Alkaloide nach Entfernung des organischen Lösungsmittels alkalimetrisch bestimmt.

Dieses auf Ausschüttelung beruhende Verfahren kann jedoch nur dann als quantitativ angesehen werden, wenn die Alkaloide durch das organische Lösungsmittel vollständig erschöpft werden. Da nun im Arzneibuch, soweit die Alkaloide aus einer Droge oder einem galenischen Präparat durch Extraktion gewonnen werden, nur eine einzige Ausschüttelung vorgeschrieben ist, kann die Extraktion auch dann nicht vollständig sein, wenn der Extraktionsfehler herabgesetzt wird z. B. durch Ausschütteln in stark alkalischem Medium oder durch Herabdrücken der Löslichkeit in der wässerigen Phase durch Zusatz von Natriumsulfat. Daher haben die Ergebnisse nach dem deutschen Arzneibuch keinen absoluten, sondern nur relativen Wert.

Wie aus diesen Ausführungen über die Art der Alkaloidausmittelung hervorgeht, kommt bei der Extraktion den organischen Lösungsmitteln, hauptsächlich Chloroform, eine große Bedeutung zu. Da Chloroform nun gerade dasjenige Lösungsmittel ist, das für die aminometrische Titration praktisch allein in Betracht kommt, so muß die aminometrische Alkaloidbestimmung in Drogen und galenischen Zubereitungen besonders erfolgversprechend sein, da außerdem zu erwarten steht, daß durch geeignete Abänderung der Extraktionsmethode die Bestimmung genauer und einfacher auszuführen ist. Wie jedoch R. Dietzel nnd W. Paul[1]) bereits zeigten, besitzen auch die aminometrischen Drogenbestimmungen nur relativen Wert, solange die Alkaloidausbeute durch die Extraktionsfehler beein-

1) Arch. d. Pharm. 273 (1935) 507.

flußt wird. R. Dietzel und W. Paul haben nach Erprobung der amonimetrischen Titration an Alkaloidbasen verschiedene Bestimmungsmethoden des Arzneibuches dem aminometrischen Titrationsverfahren zugänglich gemacht und dabei befriedigende Ergebnisse erhalten. Anknüpfend an diese Untersuchungen werden in vorliegender Arbeit die Bedingungen studiert, unter denen Alkaloide aminometrisch titriert werden können. Anschließend hieran werden die Möglichkeiten zur Wertbestimmung von Drogen untersucht, deren Alkaloide nur durch besondere Maßnahmen aminometrisch bestimmt werden können.

II. Die Grundlagen der aminometrischen Titration.

Die Titration reiner Alkaloide.

Das aminometrische Titrationsverfahren wurde zuerst von D. Vorländer[1]) für die maßanalytische Bestimmung der Amine angewendet. Unter dem mit Aminometrie bezeichneten Verfahren versteht man die maßanalytische Bestimmung von Aminen mittels Säuren unter Einsatz der Amine als Addenden für Säuren unter möglichstem Ausschluß von wässrigen und alkoholischen Lösungsmitteln, sowie aller jener Bedingungen, bei welchen die Amine zu Basen werden können. Denn basische Eigenschaften sind nicht identisch mit aminischen. Die theoretischen Grundlagen der Aminometrie lassen sich nach D. Vorländer, der dieses Verfahren treffend als „Alkalimetrie ohne Hydroxylionen" bezeichnete, wie folgt zusammenfassen. Grundsätzlich sind stickstoffhaltige Verbindungen, die basische Eigenschaften zeigen und sich unter Salzbindung mit Säuren zu Additionsprodukten vereinigen, gerade wegen dieser Eigenschaften nicht gesättigt, sondern vielmehr als Basen ungesättigt. Die Sättigung erfolgt durch Überführung des 3-wertigen ungesättigten Stickstoffs in den 5-wertigen gesättigten Zustand, wobei der Grad der Sättigung von der Stärke der Base und der Säure beeinflußt wird. 3-wertig gesättigt ist der Stickstoff dann, wenn er in indifferenten Substanzen keine Addendenfunktion Säuren gegenüber ausübt. Diese Addendenfunktion ist von den Nachbaratom-Gruppierungen in hohem Maße abhängig. Der Zustand des ungesättigten 3-wertigen Stickstoffs entspricht dem eines Kohlenstoffatoms mit doppelter Bindung, wenngleich darauf hingewiesen werden muß, daß es sich um polare bzw. nicht polare Verbindungen handelt. Beiden kommt in gleicher Weise

1) B. 66 (1933) 1789.

die Fähigkeit zur Anlagerung z. B. von Bromwasserstoffsäure oder Wasser zu:

$$R_3\ddot{N} + HBr \rightleftarrows R_3NHBr$$

$$\begin{matrix} R_2C \\ \| \\ R_2C \end{matrix} + HBr \rightleftarrows \begin{matrix} R_2CH \\ | \\ R_2CBr \end{matrix} \quad \text{bzw.}$$

$$\ddot{N}H_3 + H_2O \rightleftarrows NH_4OH$$

$$CCl_3CHO + H_2O \rightleftarrows CCl_3CH(OH)_2$$

Auch bei Chloral als Beispiel für einen Vertreter der Aldehydreihe läßt sich ein gleicher Additionsvorgang realisieren, wie aus obiger Gleichung hervorgeht. Es bestehen demnach analoge Beziehungen zwischen Säuren und ungesättigten Verbindungen z. B. Aminen, Aldehyden und Ketonen bei den Additionsvorgängen. Ammoniak, Harnstoff, Aminoazobenzol, Anilin usw. sind ebenso wie Aethylen keine Basen, sondern in Bezug auf die genannten Reaktionen nur ungesättigte, in diesem Falle additionsfähige Substanzen. Die sogen. basischen Eigenschaften eines Amins sind überdies dann nicht mehr vorhanden, wenn sich die Addendenfunktion des 3-wertigen Stickstoffs in wasserfreien Lösungsmitteln betätigt. Unter Ausschluß von wässrigen Lösungsmitteln wirkt der Stickstoff bald mehr, bald weniger als reaktive Gruppe, je nach seinem Sättigungszustand. Der Beweis, daß es sich bei der Reaktion zwischen Amin und Säure um einen wahren Additionsvorgang handelt, wurde von D. Vorländer durch Beobachtungen über das Verhalten der Färbungen von Aminoazoverbindungen erbracht.

Die ersten aminometrischen Titrationen wurden von D. Vorländer an Anilin in benzolischer Lösung mittels Chlorwasserstoffsäure-Benzollösung unter Verwendung von Dimethylaminoazobenzol als Indikator ausgeführt. Solange das freie Amin vorhanden ist, bildet sich die farblose Anilin-Säure-Additionsverbindung und nach dessen Verbrauch die rote Dimethylaminoazobenzol-Chlorwasserstoffsäure-Additionsverbindung. Später wurde das Benzol als Lösungsmittel für Amin, Maßflüssigkeit und Indikator durch Chloroform ersetzt. In chloroformischer Lösung wird ein wesentlich schärferer Umschlagspunkt des Indikators erzielt. Nach R. Dietzel und W. Paul erwies sich die Verwendung der p-Toluolsulfosäure-Chloroformlösung als Maßflüssigkeit als zweckmäßig. O. Rupprecht[1]) führte als

1) Dissertation. Noch nicht veröffentlicht.

Urtiterstoff zur Einstellung der Maßflüssigkeit an Stelle des bisher verwendeten Tribenzylamins das Hexamethylentetramin ein und fand, daß die aminometrische Titration nicht, wie nach R. Dietzel und W. Paul[1]), nur in geschlossenem, sondern ohne Verlust der Titrationsgenauigkeit im offenem Titrationsgefäß durchgeführt werden kann. Überdies konnte, wovon später noch die Rede sein wird, die Empfindlichkeit des Indikatorumschlags bei der Titration durch Zugabe von Phenol weitgehend erhöht werden. Durch diese wesentlichen Vereinfachungen und Verbesserungen ist die aminometrische Methode, die, wie R. Dietzel und W. Paul zeigten, hinsichtlich der Genauigkeit der Ergebnisse sowie der Schnelligkeit der Ausführung große Vorteile bietet, für die Bestimmung von Aminen und Alkaloiden in der pharmazeutischen Praxis besonders geeignet geworden.

Wie bereits erörtert, ist die aminometrische Titration der Alkaloide eine Frage der Addendenfunktion des Stickstoffs. Von der Fähigkeit zur Säureaddition ist die exakte Bestimmung abhängig. Im Folgenden soll an Hand der Konstitutionsformeln der Alkaloide, so wie sie dem heutigen Stand der Forschung entsprechen, auf die Bedingungen, unter denen der Stickstoff seine additiven Fähigkeiten entfaltet, eingegangen werden.

Arbeitsmethodik. Zur Herstellung einer n/20-p-Toluol-Sulfosäure-Chloroformlösung, — diese Konzentration ist für folgende Untersuchungen am besten geeignet — werden 8,6064 g reine wasserfreie p-Toluolsulfosäure in 1000 ccm reinstem Chloroform gelöst. Die Einstellung des Faktors der Maßflüssigkeit erfolgt gegen eine in Chloroform gelöste, genau abgewogene Menge Hexamethylentetramin. Nach Zusatz von 5 Tropfen 0,05%iger Dimethylamino-azobenzol-Chloroformlösung wird bis zum Farbumschlag von gelb nach rot titriert. Zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide wurde jeweils eine genau abgewogene Menge der freien Base in Chloroform gelöst und nach Zugabe der Indikatorflüssigkeit bis zum Farbumschlag von gelb nach rot titriert. Da der Umschlagspunkt des Indikators schärfer als bei der alkalimetrischen Titration in wässriger Lösung ist, lassen sich die additionellen Fähigkeiten des Stickstoffs in den Alkaloiden besonders gut verfolgen.

Atropin und das ihm isomere Hyoscyamin besitzen die Summenformel $C_{17}H_{23}NO_3$. Beide Alkaloide sind tertiäre Amine. Der Stickstoff ist hier Bestandteil sowohl eines Pyrrolidin- wie auch eines Piperidinringes. Da sowohl Pyrrolidin

[1]) Arch. der Pharm. 273 (1935) 507.

wie auch Piperidin stark aminische Eigenschaften besitzen, kommen dem im kondensierten System stehenden Stickstoff die gleichen Eigenschaften zu.

Das höhere Ringhomologe zum Atropin ist das aus zwei kondensierten Piperidinringen bestehende Pseudopelletierin.

Der in diesem Alkaloid enthaltene Stickstoff ist gleichfalls tertiärer und stark aminischer Natur. R. Dietzel und W. Paul zeigten bereits an der Wertbestimmung von Cortex Granati die Möglichkeit zur aminometrischen Bestimmung dieses Alkaloids.

Auch im Scopolamin von der Summenformel $C_{17}H_{21}NO_4$ liegt das Stickstoffatom in gleicher Weise gebunden wie im Atropin vor.

	Einwaage		verbr. ccm Säure		gefunden	
Atropin	0,1242	0,0589	8,57	4,14	0,1239	0,0598
Hyoscyamin	0,0998	0,0564	6,90	3,90	0,0997	0,0563
Scopolamin	0,1004	0,0921	6,58	6,06	0,0997	0,0918

Strychnin von der Summenformel $C_{21}H_{22}O_2N_2$ und das ihm verwandte Brucin $C_{23}H_{26}O_4N_2$ enthalten zwei Stickstoffatome, von denen das eine Bestandteil eines reduzierten Chinolinringes, das andere Bestandteil eines Carbazolringes ist. Der Ringschluß kommt durch säureamidartige Bindung zustande. Sowohl Strychnin als auch Brucin fungieren trotz ihrer beiden Stickstoffatome nur als einsäurige Amine. Welchem dieser beiden Stickstoffatome die additiven Fähigkeiten für Säure zukommen, läßt sich, solange die Strukturformeln der Alkaloide nicht restlos geklärt sind, nicht mit Sicherheit feststellen. Es wurden folgende brauchbare Titrationsergebnisse erhalten:

	Einwaage		verbrauchte ccm Säure		gefunden	
Strychnin	0,0682	0,0982	3,74	5,42	0,0681	0,0987
Brucin	0,1002	0,0703	4,67	3,31	0,0991	0,0702

Veratrin von der Summenformel $C_{32}H_{49}NO_9$, dessen Struktur noch nicht geklärt ist, besitzt ein tertiäres Stickstoffatom, dem die additiven Fähigkeiten für Säuren zukommen.

	Einwaage		verbrauchte ccm Säure		gefunden	
Veratrin	0,0468	0,0899	1,61	3,01	0,0476	0,0891

Im Berberin von der Summenformel $C_{20}H_{19}NO_5$ liegt eine quartäre Ammoniumbase vor. Der Stickstoff entfaltet keine additiven Eigenschaften mehr, obwohl das Molekül in wässriger Lösung schwach basische Eigenschaften besitzt. Das Verhalten des Berberins bei der aminometrischen Titration deckt sich somit mit dem gesättigten Charakter des Stickstoffs.

Hydrastin mit der Summenformel $C_{21}H_{21}NO_6$ ist ein Isochinolinderivat. Der Stickstoff ist tertiärer Natur und besitzt die gleichen additiven Fähigkeiten wie das exakt zu bestimmende Isochinolin. Es ist mit dem später zu besprechenden Narcotin strukturell verwandt.

Das Hydrastinin mit der Summenformel $C_{11}H_{13}NO_3$ ist in seiner Struktur dem Hydrastin sehr ähnlich. Es wurden folgende Titrationsergebnisse erhalten.

	Einwaage		verbrauchte ccm Säure		gefunden	
Hydrastin	0,1009	0,0644	5,32	3,34	0,1000	0,0640
Hydrastinin	0,0914	0,0421	8,77	4,11	0,0908	0,0426

Von den Opiumalkaloiden wurden folgende untersucht:

Papaverin von der Summenformel $C_{20}H_{21}NO_4$,

Narcotin $C_{22}H_{23}NO_7$, Narcein $C_{23}H_{27}NO_8$,

Morphin $C_{17}H_{19}NO_3$, Codein $C_{18}H_{21}NO_3$,

Thebain $C_{19}H_{21}NO_3$.

Papaverin ist als Derivat des a-Benzylisochinolins aufzufassen. Der Stickstoff ist tertiärer Natur und verhält sich wie im Grundkörper Isochinolin.

Narcotin und Narcein können als Abkömmlinge eines a-Benzyl-Tetrahydroisochinolins aufgefaßt werden.

Der Stickstoff im Narcotin ist tertiär gebunden. Trotz seiner verhältnismäßig schwachen aminischen Natur vermag das Narcotin quantitativ Säure zu addieren. Im Gegensatz hierzu liegt im Narcein ein tertiäres aliphatisches Amin vor. Es verhält sich jedoch als verhältnismäßig schwaches Amin infolge der Beeinflussung durch die reaktionsfähige Keto- und Carbo-

xylgruppe. Von der aminometrischen Untersuchung war bisher, wie R. Dietzel und W. Paul erwähnen, das Morphin ausgeschlossen, da seine Löslichkeit in Chloroform viel zu gering ist. Es galt beim Morphin zunächst das geeignete Lösungsmittel zu finden, das den Umschlagspunkt des Indikators bei der Titration nicht beeinflußt. In Wasser, Äther, Benzol und Chloroform ist Morphin sehr wenig löslich, leichter dagegen in Alkohol. Auf die Titration des Morphins auf aminometrischem Wege wird später eingegangen.

Das Stickstoffatom des Morphins ist tertiärer Natur und in eine Seitenkette aliphatischen Charakters eingebaut. Es ist wahrscheinlich, daß ein solches Stickstoffatom aminometrisch titrierbar ist.

Codein ist der Monomethyläther des Morphins. Das Stickstoffatom besitzt die erwarteten aminischen Eigenschaften. Im Gegensatz zum Morphin ist es in Chloroform leicht löslich.

	Einwaage		verbrauchte ccm Säure		gefunden	
Codein	0,0468	0,0998	2,91	6,30	0,0461	0,0999

Das Thebain steht in naher Beziehung zum Morphin und Codein. Der Stickstoff ist in gleicher Weise wie bei Morphin und Codein verkettet.

	Einwaage		verbrauchte ccm Säure		gefunden	
Thebain	0,0688	0,1034	4,45	6,62	0,0692	0,1029

Von der großen Zahl der China-Alkaloide wurden als für die pharmazeutische Praxis am wichtigsten das Chinin mit der Bruttoformel $C_{20}H_{24}N_2O_2$, das Cinchonin mit der Bruttoformel $C_{19}H_{22}N_2O$, und das diesem isomere Cinchonidin untersucht.

Das Chinin enthält zwei Stickstoffatome, von denen eines Bestandteil eines Chinolinringes, das andere Bestandteil des sogen. Chinuclidinringes ist. Der Stickstoff des letzteren ist Bestandteil zweier kondensierter Piperidinringe wie im Molekül des Pseudopelletierins. Beide Stickstoffatome sind tertiärer Natur. Da sowohl der im Chinolin, als auch der im Chinuclidinring vorhandene Stickstoff ungesättigte Eigenschaften besitzt, so addiert das Molekül zwei Mol Säure, sodaß das Chinin ein zweisäuriges Amin darstellt.

Die Stickstoffatome des Cinchonins und Cinchonidins besitzen die gleiche strukturelle Anordnung wie im Cinin. Auch diese Alkaloide werden als zweisäurige Amine bestimmt.

	Einwaage		verbrauchte ccm Säure		gefunden	
Chinin	0,1110	0,0876	6,79	5,36	0,1101	0,0868
Cinchonin	0,0997	0,0468	6,60	3,21	0,0970	0,0472
Cinchonidin	0,1064	0,0597	7,22	4,03	0,1061	0,0593

Ephedrin mit der Summenformel $C_{10}H_{15}NO$ verhält sich wie ein starkes sekundäres aliphatisches Amin. Die aminometrische Titration ergab:

	Einwaage		verbrauchte ccm Säure		gefunden	
Ephedrin	0,0643	0,0482	7,05	5,39	0,0638	0,0488

Dem Aconitin, über dessen Struktur noch nichts Näheres bekannt ist, kommt die Bruttoformel $C_{34}H_{45}NO_{11}$ zu. Die Verbindung verhält sich bei der aminometrischen Bestimmung wie ein starkes einsäuriges Amin. Es wird angenommen, daß Aconine, die als stickstoffhaltige Bestandteile in Form von Estern in der Verbindung vorliegen, aliphatischer Natur sind.

	Einwaage		verbrauchte ccm Säure		gefunden	
Aconitin	0,0992	0,0500	3,11	1,53	0,1000	0,0491

Cocain besitzt die Summenformel $C_{17}H_{21}NO_4$. Der in den Tropinring eingebaute Stickstoff ist ähnlich wie bei Atropin Bestandteil eines Pyrrolidin- und Piperindinringes und übt in gleicher Weise Addendenfunktion aus.

Im Colchicin mit der Summenformel $C_{22}H_{25}NO_6$ liegt ein sekundäres Pflanzenamin vor. Die Verbindung besitzt jedoch kaum aminische Eigenschaften, da das Stickstoffatom aliphatischen Charakters von der benachbarten Carbonylgruppe beeinflußt wird. Der Acylrest übt auf den aminischen Charakter der Verbindung eine entscheidende Wirkung aus, wie dies auch bei dem einfachsten Vertreter dieser Stoffklasse, dem Acetamid, der Fall ist. Eine aminometrische Titration ist aus diesen Gründen nicht durchführbar. Diese Tatsache ist umso bedauerlicher, als im Samen der Herbstzeitlose und der aus ihm bereiteten Tinktur das Alkaloid nicht auf maßanalytischem Wege bestimmbar ist. Das von R. Dietzel und W. Paul ausgearbeitete jodmetrische Bestimmungsverfahren bringt leider nicht die gewünschte Vereinfachung, die als Ersatz für die gravimetrische Bestimmungsmethode des Arzneibuches wünschenswert wäre.

Im Nicotin mit der Bruttoformel $C_{10}H_{14}N_2$ liegt ein bitertiäres Amin vor. Das eine Stickstoffatom ist Bestandteil eines Pyridin-, das andere Bestandteil eines Pyr-

rolidinringes. Nun besitzt das Pyrrolidin einen ausgeprägt, das Pyridin einen schwächer aminischen Charakter. Auf Grund der Erfahrungen bei der Titration von Pyridin und Pyrrolidin müßte eine aminometrische Bestimmung des Nicotins als zweisäuriges Amin möglich sein, zumal die Addendenfunktion des Stickstoffs beeinflussende Gruppen nicht vorhanden sind. Dies ist jedoch nicht der Fall. Titriert man Nicotin, so erhält man falsche Resultate, indem stets nur etwas mehr als die einem Aequivalent Amin entsprechende Menge p-Toluolsulfosäure verbraucht wird.

Das Stickstoffatom des Piperins (Summenformel $C_{17}H_{19}NO_3$) als Bestandteil eines Piperidinringes, besitzt keine additiven Eigenschaften infolge der Beeinflussung durch die nachbarständige Carbonylgruppe. Im Gegensatz hierzu verhält sich das bei der sauren Hydrolyse aus Piperin entstehende Spaltstück Piperidin wie ein starkes sekundäres Amin. Die Beeinflussung der ungesättigten Eigenschaften des Stickstoffs durch die Carbonylgruppe ist aufgehoben.

In dem Piperidinderivat Spartein mit der Bruttoformel $C_{15}H_{26}N_2$ liegt ein zweisäuriges Amin vor. Beide Stickstoffatome sind tertiär und der aminometrischen Titration zugänglich. Das Strukturbild bedarf noch der restlosen Aufklärung. Desgleichen leitet sich vom Piperidin das sekundäre Amin Coniin mit der Bruttoformel $C_8H_{17}N$ ab. Der Stickstoff besitzt hier die gleichen additiven Eigenschaften wie im Piperidin.

	Einwaage		verbrauchte ccm Säure		gefunden	
Coniin	0,0910	0,0499	1,42	0,79	0,0902	0,0501

Auch die Purinderivate wurden in die Untersuchung eingeschlossen.

Im Purinkern ist ein Pyrimidin- und ein Imidazolkern enthalten. Die Stickstoffatome beider Ringsysteme besitzen nur geringe aminische Eigenschaften, die durch nachbarständige Carbonylgruppen vollends geschwächt werden. Damit ist es auch erklärlich, daß das Theobromin $C_7H_8N_4O_2$, das Coffein $C_8H_{10}N_4O_2$ und das mit Theobromin isomere Theophyllin $C_7H_8N_4O_2$, der aminometrischen Titration nicht zugänglich sind.

Wie aus den vorliegenden Analysenresultaten hervorgeht, sind alle offizinell wichtigen Alkaloide der aminometrischen Titration zugänglich mit Ausnahme von Berberin, Colchicin, Piperin, Nicotin und den Purinderivaten. Die erhaltenen Ergebnisse beweisen die Richtigkeit der von D. Vorländer über die ungesättigten Eigenschaften des Stickstoffs bei der

aminometrischen Titration aufgestellten Theorie. Die aminischen Eigenschaften einer Verbindung sind der Ausdruck für das Gesamtverhalten des Molekülverbandes, da der gesamte Molekülverband die ungesättigten Eigenschaften des Stickstoffs entscheidend beeinflußt. Denn die Addendenfunktion kann unter ungünstigen Umständen durch Anhäufung von Doppelbindungen oder durch benachbarte Carbonylgruppen geschwächt oder vollkommen verhindert werden.

III. Zur aminometrischen Bestimmung der Mutterkornalkaloide in Secale cornutum.

Obgleich die Bestandteile des Mutterkorns wiederholt den Gegenstand eingehender Untersuchungen gebildet haben, ist die Kenntnis über sie noch immer recht unvollständig. Infolge seines recht komplizierten Stoffwechsels ist Claviceps purpurea als schmarotzender Pilz zu vielseitigen Aufbau- und Abbaureaktionen befähigt, für die die Fülle der bisher gefundenen Inhaltsstoffe beweisend ist. Nach dem jetzigen Stande der Forschung sind folgende Inhaltsstoffe des Mutterkorns bekannt:

1. Biogene Amine. Histamin, Tyramin, Agmatin, Iso-Amylamin, Trimethylamin, Putrescin, Cadaverin, Cholin, Acetylcholin. Der Pilz stellt diese Amine zweifellos aus den zugehörigen Aminosäuren, die sich ebenfalls im Mutterkorn nachweisen lassen, her. So entsteht durch Dekarboxylierung aus dem Histidin das Histamin, aus dem Arginin das Agmatin, aus dem Leucin das Iso-Amylamin, aus dem Ornithin das Putrescin und aus dem Lysin das Cadaverin. Aehnlichen Zersetzungsvorgängen verdankt sicher auch das Trimethylamin seine Entstehung. Cholin stellt die basische Komponente des Lecithins dar und das Pilzmycel vermag daraus Acetylcholin zu bilden.

Diese biogenen Amine werden als unspezifisch wirksame Bestandteile des Mutterkorns angesehen. Histamin und Tyramin stellen die arzneilich wertvollsten Amine dar. Das Tyramin, dessen Wirkung der des Adrenalins nahe steht, besitzt gefäßverengernde und damit blutdrucksteigernde Wirkung, während dem Histamin eine gefäßerweiternde und damit blutdruckerniedrigende Wirkung zukommt. Das gleiche Verhalten wie Histamin zeigt das Agmatin und in besonderem Grade das Acetylcholin, welches außerdem erregend auf die Darmmuskulatur einwirkt und neuerdings geradezu als Hormon der Darmperistaltik angesprochen wird. Die Amine des Mutterkorn-

myzels rufen in ihrer Gesamtheit am ausgeschnittenen überlebenden Uterus wie auch an dem sich im Körperverband befindenden bei jeder einzelnen Dosis eine einmalige Kontraktion hervor. Sie zeigen daher eine starke, jedoch flüchtige Wirkung, da der Uterus nach der durch die Amingabe ausgelösten Kontraktion sofort wieder erschlafft. Durch neue Amingaben läßt sich die Kontraktion wieder auslösen.

2. Alkaloide. Man teilt diese nach ihrer Wirkung zweckmäßig in zwei Gruppen ein:

a) Ergotoxingruppe

Ergosin $C_{30}H_{35}N_5O_5$
Ergosinin $C_{30}H_{29}N_5O_5$
Ergotamin $C_{33}H_{35}N_5O_5$
Ergotaminin $C_{33}H_{35}N_5O_5$
Ergotinin $C_{35}H_{39}N_5O_5$
Ergotoxin $C_{35}H_{41}N_5O_5$
Pseudoergotinin $C_{35}H_{41}N_5O_6$

b) Ergometringruppe

Ergometrin $C_{19}H_{23}N_3O_2$
Ergometrinin $C_{19}H_{23}N_3O_2$

Die Erforschung der Mutterkornalkaloide, die als spezifisch wirksam anzusprechen sind, verdanken wir hauptsächlich folgenden Forschern: L. Adair, E. Davis, R. Legault, W. Jacobs, O. Craig, S. Smith, G. M. Timmis, A. Stoll, E. Burkhardt, R. F. Corran, F. G. Rymill, H. King und H. H. Dale. Ursprünglich waren neben dem Ergometrin noch das Ergotocin, Ergobasin und Ergostetrin als eigene Alkaloide erkannt worden. Sie erwiesen sich jedoch später als identisch mit dem Ergometrin. Im Ergoclavin liegt eine Molekülverbindung zweier noch wenig erforschter Stoffe Ergosin und Ergosinin und im Sensibamin eine Molekülverbindung von Ergotamin und Ergotaminin vor. L. Kofler machte die Entdeckung weiterer Molekülverbindungen zwischen den Mutterkornalkaloiden sehr wahrscheinlich. Die Mutterkornalkaloid-Chemie stellt also ein ziemlich schwieriges und bisher noch nicht vollkommen übersichtliches Forschungsgebiet dar. Immerhin ist nunmehr bekannt, daß die Alkaloide in Isomeren vorkommen, von denen die Paare Ergotoxin-Ergotinin, Ergotamin-Ergotaminin und Ergometrin-Ergometrinin genauer untersucht sind. Auffallend ist, daß allein die jeweilige 1-Form physiologisch wirksam und zur Salzbildung befähigt ist.

Über den Molekülaufbau dieser zahlreichen Alkaloide ist man noch wenig unterrichtet. Unter den Abbauprodukten spielen zur Zeit das Ergin und die Lyserginsäure eine Rolle. Letzterer schreiben W. Jacobs und C. Craig die pharmakodynamische Wirkung der Alkaloide zu. Sie besitzt die Bruttoformel $C_{16}H_{16}O_2N_2$; die beiden Stickstoffatome sind tertiärer Natur.

Die Mutterkornalkaloide bewirken im Gegensatz zu den biogenen Aminen eine Dauerkontraktion des Uterus dergestalt, daß durch eine einzige Dosis eine länger anhaltende Zusammenziehung des Uterus hervorgerufen wird. Sowohl der Amingruppe wie auch der Alkaloidgruppe ist die Einwirkung auf die Blutgefäße eigentümlich. Dem Ergotoxin mit starker Wirkung steht das sich im Molekülaufbau nur durch 1 Mol Wasser unterscheidende, etwa zwanzigmal so schwach wirkende Ergotinin gegenüber. Ergotinin ist hoch, Ergotaminin dagegen nur schwach wirksam. Dem Pseudoergotinin kommt keine praktische Wirkung zu. Das Ergometrin besitzt eine starke Wirkung, das Ergometrinin ist jedoch unwirksam. Das Ergometrin ist durch eine ziemlich bedeutende Löslichkeit in Wasser ausgezeichnet im Widerspruch zu den sonstigen Löslichkeitseigenschaften der Alkaloidbasen. Es ist stärker wirksam als die anderen Alkaloide des Mutterkornmyzels und ist dabei wesentlich weniger giftig. Aus diesem Grunde wird auch von einigen Forschern das Ergometrin den anderen Alkaloiden gegenübergestellt.

Ferner sind im Mutterkornmyzel noch enthalten:

3. Fettes Oel, Harze, Wachse, Pflanzensäuren und Farbstoffe.

Die Inhaltsstoffe des Mutterkornpilzes sind so zahlreich und vielseitig, daß man mit der Droge bzw. mit bestimmten galenischen Zubereitungen Zweierlei erreichen kann. Man kann einerseits die Wirkung biogener Amine während der Geburt (künstliche Wehen) und andererseits die Wirkung der Alkaloide nach der Geburt (Loslösung der Placenta, Blutstillung) ausnützen. Der jeweilige Wirkungszweck des Mutterkorns ließe sich dadurch erreichen, daß durch die Wahl des geeigneten Lösungsmittels nur bestimmte Wirkstoffe der Droge zur Anwendung kämen. Praktisch wird bei den Mutterkornpräparaten großer Wert auf einen angemessenen wirksamen Alkaloidgehalt und möglichsten Ausschluß von biogenen Aminen gelegt. Der Gesamtalkaloidgehalt des Mutterkorns, sowie das Verhältnis der einzelnen Alkaloide zueinander ist nach der Herkunft und den Lebensbedingungen des Pilzes sehr schwankend.

Zur Wertbestimmung des Mutterkorns, d. h. zur Ermittelung der arzneilich wirksamen Alkaloide, haben sich im Laufe der Zeit pharmakologische, absorptionsspektralanalytische, kolorimetrische und chemisch-analytische Methoden (gravimetrisch und titrimetrisch) herausgebildet. Unter den pharmakologischen Verfahren ist das bekannteste das von W. A. Broom und A. J. Clark[1]). Es dient, da es infolge geeigneter Versuchsanordnung lediglich die auf dem Uterus wirksamen Alkaloide erfaßt, gleichzeitig als Wertmesser für alle chemischen Verfahren. Denn alle bekannten chemischen Methoden, die auf Extraktion der wirksamen Substanz beruhen, lassen eine Trennung von wirksamen und unwirksamen Alkaloiden vermissen. Nach Angaben einzelner Forscher soll die von S. Shmith[2]) ausgearbeitete kolorimetrische Methode befriedigende Resultate, gemessen an der pharmakologischen Methode, liefern. Die zur Ermittelung nur wirksamer Alkaloide herangezogene absorptions-spektralanalytische Methode hat sich nach den Untersuchungen von S. Smith und G. M. Timmis[3]) nicht bewährt, da z. B. ein therapeutisch unwirksames Abbauprodukt der Alkaloide, das Ergin, die gleiche Absorptionskurve wie die natürlichen wirksamen Alkaloide aufweist. Neben der oben erwähnten Unvollkommenheit der chemischen Analysenmethoden fällt auch die Umständlichkeit ihrer Ausführungen erschwerend ins Gewicht. So stimmen die bei der gleichen Probe angewendeten verschiedenen chemischen Verfahren nur sehr schlecht überein, was wahrscheinlich auf den verschiedenartigen Einfluß störender Aufbau- und Abbauprodukte bei der Wahl dieser oder jener Extraktionsmethode zurückzuführen ist.

Da nach wie vor für die pharmazeutische Praxis und das Apothekenlaboratorium nur chemische Methoden zur Erfassung der Mutterkornalkaloide in Frage kommen, muß daran gelegen sein, diese Methoden soweit irgend möglich, zu vervollkommnen. Diesen Zweck verfolgt auch vorliegende Untersuchung, die auf eine möglichst einwandfreie aminometrische Bestimmung der Mutterkornalkaloide in der Droge gerichtet ist. Hierbei erwies sich der Umstand als günstig, daß die Entziehung der Mutterkornalkaloide aus der Droge zweckmäßig mit Chloroform erfolgt, dem Lösungsmittel, in dem auch die aminometrische Titration ausgeführt wird. Die bereits von R. Dietzel und W. Paul bei der aminometrischen Bestimmung der Mutterkorn-

1) Pharmac. Journal 1923.
2) J. Pharmacol. exp. Therapeutic. Nr. 1 (1930) 49.
3) J. chem. Soc. (1932) 1543.

alkaloide erhaltenen Werte lassen die Frage offen, ob die Alkaloide mit ihren jeweils 5 Stickstoffatomen im Molekülverband als ein- oder mehrsäurige Amine bestimmt werden. Denn J. Gadamer[1]) machte bereits darauf aufmerksam, daß die in Anbetracht des schwach basischen Charakters der Mutterkornalkaloide mit dem Indikator Methylorange und n/10-Salzsäure durchgeführte Titration zu keinem befriedigenden Ergebnis führt, sondern vielmehr eine Rücktitration der in überschüssiger n/10-Salzsäure gelösten Alkaloide mit n/10-Kalilauge erfolgen muß. J. Gadamer suspendierte das aus Mutterkorn gewonnene noch feuchte Alkaloid in Wasser und titrierte zunächst mit n/10-Salzsäure ohne Zusatz von Indikator. Die Klärung der Suspension erfolgte zwar nach Verbrauch der für das mittlere Molekulargewicht des Alkaloids zu erwartenden Säuremenge, ohne daß jedoch der nach Zusatz von Methylorange zu erwartende Farbumschlag eintrat. Auch bei weiterem Zusatz von Salzsäure trat zunächst kein Farbumschlag auf, bis nach Verbrauch von etwa der fünffachen Menge der vor Indikatorzugabe zugesetzten n/10 Salzsäure, langsam eine nelkenrote Färbung auftrat. Aus diesem Vorgange schließt J. Gadamer, daß von den fünf in den Alkaloiden enthaltenen Stickstoffatomen zunächst nur eines titriert wird (Klärung der Suspension), die anderen vier Stickstoffatome durch teilweise Absättigung bei weiterer Zugabe von Salzsäure die Erkennung eines Farbumschlages jedoch verhindern. Titriert man aber umgekehrt die saure Flüssigkeit mit n/10-Kalilauge zurück, so geht überraschenderweise die nelkenrote Farbe der Lösung erst in der Nähe des Neutralisationspunktes in Zwiebelrot über. Erreicht die Rücktitration etwa den Wert der ersten direkten Titration ohne Indikatorzusatz, so ist der Umschlag in Gelb auf 1 bis 2 Tropfen genau zu erkennen.

Zur Klärung der Frage, ob bei der aminometrischen Titration der Mutterkornalkaloide die Addendenfunktion der in den Alkaloiden enthaltenen Stickstoffatome in ähnlicher Weise wechselt, wurde zunächst ein nach dem bisher bewährtesten Extraktionsverfahren von W. Forst[2]) erhaltenes, reines Alkaloidgemisch aminometrisch titriert. Nach dem Forst'schen Verfahren wird die Droge mit der dreifachen Menge 50%igen Alkohol perkoliert, der Rückstand sodaalkalisch gemacht und die gefällten Alkaloide abgesaugt. Zur Reinigung werden die

1) Einführung in das Deutsche Arzneibuch, 6. Ausgabe S. 66.
2) Arch. exper. Pathol. Pharmakol. 114, 125.

Alkaloide hierauf in Äther-Chloroform gelöst, der Lösung mit Sulfanilsäure entzogen, dann mit Soda gefällt und gewogen.

Das auf diesem Wege für die aminometrische Bestimmung gewonnene Alkaloidgemisch hatte einen Schmelzpunkt von 175°. Eine Stickstoffverbrennung ergab 11,93% Stickstoff. Dieser Befund deckt sich mit den von A. Stoll gemachten Beobachtungen, der für das nach einem anderen Verfahren isolierte Alkaloidgemisch einen Stickstoffgehalt von 11,5 bis 12% erhielt.

Das Alkaloidgemisch wurde in Chloroform gelöst und nach Zusatz einiger Tropfen 0,5%iger Dimethylaminoazobenzol-Chloroformlösung mit p-Toluolsulfosäure-Chloroformlösung titriert. Bei der Titration ergab sich, daß im Gegensatz zu J. Gadamers Befund nur jeweils ein Stickstoffatom der in Frage kommenden Alkaloide Addendenfunktion ausübt. Der Sättigungszustand der vier anderen Stickstoffatome im Molekül ist demnach ein anderer. Unter Zugrundelegung eines mittleren Molekulargewichts der wasserunlöslichen Mutterkornalkaloide von rund 600 wurden folgende Werte erhalten:

Einwaage		verbrauchte ccm n/20 Toluolsulfosäure		Gefunden	
0,0520	0,1081	1,71	3,61	0,0513	0,1083

Das gleichfalls zur Gewinnung eines reinen Mutterkornalkaloidgemisches verwendete Extraktionsverfahren von A. Stoll[1]) lieferte nur sehr geringe Ausbeuten, obgleich es von Interesse gewesen wäre, festzustellen, ob die Titrationsergebnisse der nach einem anderen Verfahren erhaltenen Alkaloide mit den obigen Ergebnissen übereinstimmen.

Die Bestimmung der Mutterkornalkaloide nach der Arzneibuchmethode zeigt, worauf schon wiederholt in der Literatur hingewiesen wurde, verschiedene Mängel. So ist abgesehen von der zur Wertbestimmung benötigten verhältnismäßig hohen Menge von 100 g Droge dadurch ein Fehler möglich, daß beim Ausschütteln des Ätherauszuges der Droge mit 1%iger Salzsäure und nachherigem Fällen der Alkaloide mit Soda Titrationsfehler entstehen, indem der flockige und voluminöse Alkaloidniederschlag Natriumkarbonat adsorbiert, das später mittitriert wird. Auf diese Weise kann ein Mehrgehalt von 10 bis 20% Alkaloid vorgetäuscht werden. R. Dietzel und W. Paul haben unter Umgehung dieser Mängel für die aminometrische Bestimmung der Mutterkornalkaloide das Verfahren des Arzneibuches modifiziert, jedoch die erstrebenswerte Vereinfachung

1) Schweizer Patent 79879 (1920).

der Methode nicht erzielt. Im Folgenden wurde daher versucht, durch systematische Abänderung der Extraktions- bzw. Reinigungsmethoden die an und für sich befriedigende Resultate liefernde aminometrische Methode zu verbessern.

Zu Beginn dieser Versuche wurde die zu den Analysen verwendete Droge hinsichtlich ihres Gehalts an Alkaloiden nach der Arzneibuch- und nach der Dietzel-Paul'schen Methode geprüft.

In drei Versuchen wurden nach der Arzneibuchmethode für die verwendete Droge gefunden: 0,124%; 0,120%; 0,118% Alkaloide.

Nach der Dietzel-Paul'schen Methode wurde gefunden: 0,117%; 0,115%; 0,118% Alkaloide.

Zur Erfassung der spezifisch wirksamen Alkaloide ist das zur Extraktion benützte Lösungsmittel von Bedeutung. Das bereits von W. Straub und W. Forst zur Extraktion benützte Wasser-Alkohol-Gemisch erwies sich deshalb als sehr zweckmäßig, da das erst später entdeckte Mutterkornalkaloid Ergometrin wasserlöslich ist und somit rein organischen Lösungsmitteln entgeht. Infolge der sehr lange währenden Perkolation des Mutterkorns mit dem Wasser-Alkohol-Gemisch hat das Verfahren für die Praxis kaum Bedeutung. Für ein vereinfachtes aminometrisches Verfahren wurden im Folgenden verschiedene Lösungsmittel für die Extraktion ausprobiert. Nach dem Arzneibuchverfahren werden nur die wasserunlöslichen Alkaloide bestimmt. Bei einem Vergleich der Methoden nach W. Forst, Arzneibuch und Dietzel-Paul fällt jedoch auf, daß die nach den drei verschiedenen Verfahren erhaltenen Resultate nur wenig voneinander abweichen, obwohl nach der Forst'schen Methode infolge Miterfassung des wirksamen Ergometrins höhere Ergebnisse erzielt werden müßten. Der Ergometringehalt der Droge scheint bei der Mutterkornbestimmung, die auf chemischem Wege erfolgt, nur eine geringe Rolle zu spielen.

Extrahiert man Mutterkorn mit Chloroform (Versuch 1) und titriert den Extrakt aminometrisch, so erfaßt man 0,3% Substanz von Amincharakter. Macht man dabei noch alkalisch (Versuch 2), entfärbt den dunkelrotbraun gefärbten Extrakt mittels Tierkohle und titriert hierauf aminometrisch, so erfaßt man 10% Substanz mit aminischem Charakter. Dem rotbraun gefärbten Chloroformextrakt werden mit Äther Begleitstoffe, wie Sterine, Zersetzungsprodukte, Salze von Pflanzensäuren, nicht entzogen. Die Differenz zwischen beiden Resultaten ist beträchtlich und

zeigt, wie groß der Anteil von spezifisch unwirksamen Stoffen mit aminischem Charakter ist. Eine Vereinfachung der Bestimmungsmethode dürfte hieran scheitern. Ebenso erhält man bei Verwendung von Äther starke Überwerte (Versuch 3). Behandelt man jedoch die Droge vor der aminometrischen Titration mit Petroläther und extrahiert dann mit Äther (Versuch 4), so werden nur noch 4 % Substanz mit aminischem Charakter, und nach mehrmaliger Vorbehandlung mit Petroläther schließlich nur noch 0,5 % Substanz mit aminischem Ckarakter gefunden. (Versuch 5 u. 6). Durch eine vorhergehende Entfettung der Droge werden also die Mehrzahl der Stoffe, die p-Toluolsulfosäure zu binden vermögen, entfernt. Während bei Versuch 4 mit Äther extrahiert wurde, wurde in Versuch 7 Chloroform verwendet. Die aminometrische Titration ergab hier 2,7 % aminische Substanz, sodaß hieraus zu schließen ist, daß Chloroform weniger Amine aufnimmt als Äther. Extrahiert man die Droge mit Chloroform erst nach wiederholter Entfettung mit Petroläther (Versuch 8), so werden 0,26 % aminische Substanz erhalten. Aus diesem Versuch, dem Gegenstück zu Versuch 1, geht ebenfalls hervor, daß durch Petroläther ein Teil der säurebindenden Stoffe entfernt wird. Verwendet man statt Chloroform und Äther Alkohol zur Titration (Versuch 9), so wird nur 1,5 % aminische Substanz erhalten. Der Alkohol scheint eine selektive Wirkung bei der Extraktion der Amine zu entfalten. Ähnliche Ergebnisse liefert die Extraktion mit Dioxan (Versuch 10) mit 1,8 % aminischer Substanz, während gleiche Versuche mit Tetralin, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff zu niedrigeren Extraktionswerten führen.

V e r s u c h 1. 20 g Mutterkorn werden in einer Glasstöpselflasche mit 80 g Chloroform 1 Stunde lang geschüttelt. Die Chloroformlösung wird abfiltriert und aminometrisch titriert.

V e r s u c h 2. 20 g Mutterkorn werden mit 4 ccm Wasser und 0,5 g Magnesiumoxyd in einer Reibschale 5 Minuten lang verrieben. Die bröckelige Masse wird in einer Flasche mit 80 g Chloroform übergossen und 1 Stunde lang geschüttelt. Dann wird abfiltriert und die rot gefärbte Chloroformlösung mit Tierkohle geschüttelt. Hierbei geht die Farbe von rot in gelb über. Dann wird aminometrisch titriert.

V e r s u c h 3. 20 g Mutterkorn werden mit 4 ccm Wasser und 0,5 g Magnesiumoxyd in einer Reibschale 5 Minuten lang verrieben. Die bröckelige Masse wird in einer Flasche mit 80 g Äther 1 Stunde lang geschüttelt. Der Äther wird abfiltriert, mit Talk behandelt, zentrifugiert, getrocknet und abge-

blasen. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und aminometrisch titriert.

Versuch 4. 20 g Mutterkorn werden mit 80 g Petroläther 1 Stunde lang geschüttelt; der Petroläther wird abgesaugt. Das nunmehr entfettete Mutterkorn wird mit 4 ccm Wasser und 0,5 g Magnesiumoxyd in einer Reibschale 5 Minuten lang verrieben. Die bröckelige Masse wird mit 80 g Äther in einer Flasche 1 Stunde lang geschüttelt. Der Äther wird abgesaugt, mit Talk behandelt, zentrifugiert, getrocknet und abgeblasen. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und aminometrisch titriert.

Versuch 5. Wie Versuch 4; es wird jedoch mit Petroläther wiederholt ausgeschüttelt.

Versuch 6. 20 g Mutterkorn werden mit 80 g Petroläther 1 Stunde lang geschüttelt, der Petroläther wird abgesaugt. Das nunmehr entfettete Mutterkorn wird mit 4 ccm Wasser und 0,5 g Magnesiumoxyd 5 Minuten lang verrieben. Die bröckelige Masse wird mit 80 g Chloroform 1 Stunde lang geschüttelt; die chloroformische Lösung wird hierauf aufgesaugt, getrocknet und aminometrisch titriert. Bei dieser Versuchsanordnung sollten die harzigen, dunkelfärbenden Bestandteile mit peroxydfreiem Äther ausgefällt werden; dies gelang jedoch nicht.

Versuch 7. 20 g Mutterkorn werden wiederholt mit Petroläther extrahiert; der Petroläther wird abgesaugt. Das nunmehr entfettete Mutterkorn wird in einer Flasche 1 Stunde lang mit 80 g Chloroform geschüttelt, die chloroformische Lösung abgesaugt und dann aminometrisch titriert.

Versuch 8. 20 g Mutterkorn werden mit Petroläther wiederholt entfettet; der Petroläther wird abgesaugt. Das nunmehr entfettete Mutterkorn wird mit 4 ccm Wasser und 0,5 g Magnesiumoxyd 5 Minuten lang verrieben und in einer Flasche mit 80 g Alkohol 1 Stunde lang geschüttelt. Der Alkohol wird abgesaugt und im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit Chloroform aufgenommen. Dabei löst sich jedoch nicht der gesamte Rückstand auf. Die chloroformische Lösung wird zentrifugiert und aminometrisch titriert.

Versuch 9. 20 g Mutterkorn werden mit Petroläther wiederholt entfettet; der Petroläther wird abfiltriert. Das entfettete Mutterkorn wird mit 4 ccm Wasser und 0,5 g Magnesiumoxyd 5 Minuten lang verrieben und in einer Flasche mit 80 g Dioxan 1 Stunde lang geschüttelt. Das Dioxan wird abgesaugt und im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit

Chloroform aufgenommen, wobei sich nicht alles auflöst. Die chloroformische Lösung wird zentrifugiert und aminometrisch titriert.

Versuch 10, 11 und 12 wurden in gleicher Weise mit Tetralin, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff als Extraktionsmittel ausgeführt.

Aus den angestellten Versuchen geht hervor, daß eine Vereinfachung der von R. Dietzel und W. Paul vorgeschlagenen aminometrischen Bestimmung der Mutterkornalkaloide nicht möglich ist, da kein Extraktionsmittel geeignet ist, die spezifisch wirksamen Alkaloide ohne vorherige Reinigung des Alkaloidextraktes der aminometrischen Titration zugänglich zu machen. Die Versuche lehren, daß die verschiedenen zur Anwendung gebrachten Extraktionsmittel ganz bedeutende Unterschiede in ihrem Lösungsvermögen für die im Mutterkorn enthaltenen Stoffe aminischen Charakters zeigen. Diese Tatsache kann dann einmal für die aminometrische Bestimmung von Bedeutung werden, wenn die chemische Erfassung der Mutterkornalkaloide einen gewissen Abschluß erreicht hat. Die Versuche haben ferner gezeigt, daß chemische Wertbestimmungsmethoden von Mutterkornalkaloiden nicht geeignet sind, die kleinen in der Droge vorhandenen Mengen Ergometrin zu bestimmen. Dies wäre jedoch von Bedeutung, da nach pharmakologischen Befunden gerade dem Ergometrin eine wichtige arzneiliche Wirkung zukommt. Die von R. Dietzel und W. Paul modifizierte aminometrische Methode vermeidet wenigstens die nach der Arzneibuch-Methode möglichen Fehlerquellen und steht im Prinzip der von W. Forst angegebenen Methode hinsichtlich der Reinigung des Alkaloidextraktes sehr nahe.

IV. Zur aminometrischen Bestimmung des Morphins.

Die Bestimmung des Morphins auf aminometrischem Wege konnte infolge der Schwerlöslichkeit in Chloroform, der Titrationsflüssigkeit der aminometrischen Analyse, bisher nicht ausgeführt werden. Auf Grund der aminischen Eigenschaften, die Substanzen mit ähnlicher struktureller Anordnung des Stickstoffs im Molekül zeigen, läßt sich die Möglichkeit zur aminometrischen Bestimmung jedoch ohne weiteres vorhersagen. Denn das Morphin hat die gleiche Konstitutionsformel wie das zur Addition befähigte Codein, dessen Stickstoff ebenfalls tertiärer aliphatischer Natur ist. Um das Morphin

der aminometrischen Titration zugänglich zu machen, gibt es folgende Möglichkeiten:

1. Man führt das Morphin in ein chloroformlösliches Derivat über. Voraussetzung dabei ist, den aminischen Charakter des Moleküls nicht zu verändern, um die Addendenfunktion des Stickstoffs nicht zu stören.

2. Man titriert in einem Gemisch von Chloroform mit einer die Löslichkeit des Morphins erhöhenden Komponente.

3. Man führt das Morphin in eine Molekülverbindung bzw. in ein Additionsprodukt über, dessen nunmehr veränderte Löslichkeit eine aminometrische Bestimmung gestattet. Solche Molekülverbindungen sind bei Alkaloiden bekannt und verändern allgemein die Löslichkeitseigenschaften der Alkaloide.

Versuche zur Ueberführung des Morphins in chloroformlösliche Derivate.

Als für die aminometrische Titration in chloroformischer Lösung geeignete Verbindungen kommen unter Wahrung der aminischen Eigenschaften des Moleküls infolge ihrer verhältnismäßig leichten Zugänglichkeit das Apomorphin und das Chlormorphin in Betracht. Das Morphin erleidet beim Erwärmen mit Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure eine strukturelle Veränderung dahin, daß das ursprüngliche Kohlenstoffgerüst des Morphins durch Wasserentziehung in ein Isochinolinderivat verwandelt wird. Das auf diese Weise erhältliche, in Chloroform leicht lösliche Apomorphin sollte dann titriert werden. Die Versuche wurden in der Weise ausgeführt, daß das zuerst aus Morphin entstehende Apomorphinhydrochlorid in Wasser gelöst, das Alkaloid dann durch Schütteln mit Magnesiumoxyd freigemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt wird. Es folgt dann eine Entwässerung des Chloroforms mit Natriumsulfat. Die Bestimmung des Morphins auf diesem Wege konnte nicht durchgeführt werden, da in der chloroformischen Lösung wegen einer starken Verfärbung des Apomorphins der Indikatorumschlag nicht zu erkennen ist. Die Verhinderung der dunklen Verfärbung des Alkaloids, das z. B. aus Äther kristallisiert, farblose Prismen bildet, konnte nicht erzielt werden.

Behandelt man das Morphin mit Halogenwasserstoffsäuren bzw. mit Phosphorhalogeniden, so bilden sich durch Ersatz des alkoholischen Hydroxyls durch Halogene die entsprechenden chloroformlöslichen Verbindungen, so z. B. das a-Chlormorphid und das b-Chlormorphid.

Diese beiden Verbindungen wurden nach den Vorschriften von S. B. Schryver[1]) und F. H. Lees[1]) und von H. Wieland[2]) und Kappelmeier hergestellt. Es wurde versucht, beide Methoden quantitativ zu gestalten und für vorliegende Zwecke zu vereinfachen; dies ist jedoch nicht gelungen.

Die naheliegende Überführung des Morphins in das chloroformlösliche Codein mittels der üblichen Alkylierungsmethoden ließ sich ebenfalls nicht quantitativ für vorliegende Titrationsmethode gestalten. Es mußte also auf diese Möglichkeit, Morphin quantitativ in ein aminometrisch titrierbares Derivat überzuführen, verzichtet werden.

Versuche zur aminometrischen Titration des Morphins in Lösungsgemischen.

Die Löslichkeit des Morphins in Äther, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Benzol ist sehr gering. In Methyl-, Aethyl-, Isopropyl- und Isobutylalkohol ist die Löslichkeit wesentlich größer. Doch eignen sich Alkohole ganz allgemein nicht für die Aminometrie, da sie den Additionsvorgang stören. W. Paul und O. Rupprecht[3]) fanden, daß halogenhaltige Lösungsmittel die aminometrische Titration begünstigen, während fast alle anderen praktisch verwendbaren Lösungsmittel den Indikatorumschlag ungünstig beeinflussen. Trotzdem wurden Versuche zur Löslichkeit und Titrierbarkeit von Morphin in Chloroform-Alkoholgemischen ausgeführt. Dabei mußte der Anteil des Chloroforms zur Ermöglichung der aminometrischen Titration möglichst groß, der Anteil des Alkohols gerade zur Lösung des Morphins ausreichend, möglichst klein gewählt werden. Nach H. Baggesgaard-Rasmussen und F. Reimers[4]) löst sich Morphin am besten in einer Mischung von 65% Chloroform und 35% Isopropylalkohol. Ungefähr das gleiche günstige Verhältnis findet sich bei Chloroform und Isobutylalkohol. Die ausgeführten Titrationen ergaben jedoch ein derartig weites Umschlagsintervall des Indikators, daß das Verhältnis Chloroform-Isopropyl-(Isobutyl)-Alkohol nach und nach zugunsten des Chloroforms geändert werden mußte. Da jedoch auch bei verhältnismäßig kleinen Anteilen der betreffenden Alkohole, die gerade noch das Morphin in Lösung halten, der scharfe Um-

1) Proceedings Chem. Soc. 16 (1910) 143.
2) A. 382 (1911) 336.
3) Dissertation noch nicht veröffentlicht.
4) Arch. d. Pharm. 45 (1935) 136.

schlagspunkt des Indikators nicht erreicht wird, mußte von diesen Versuchen, das Morphin der aminometrischen Titration zugänglich zu machen, ebenfalls Abstand genommen werden.

Versuche zur Titration des Morphins als Molekülverbindung.

Es ist bekannt, daß sich unter bestimmten Bedingungen Molekülverbindungen zwischen Phenolen und Alkaloiden bilden so z. B. 1 Chinin — 1 Phenol, 2 Cinchonidin — 1 Phenol, 1 Cinchonidin — 3 Phenol. Siehe Beilstein[1]).

Auch P. Pfeiffer[2]) berichtet über solche Addukte.

Zu gleichen Verbindungen gelangt man bei der Auflösung von Morphin in geschmolzenem Phenol. Läßt man ein erwärmtes Gemisch der Verbindungen erkalten, so kristallisiert das Gemisch gemeinsam aus. Ebensolche Versuche lassen sich mit Morphin und Resorcin, Pyrogallol, Hydrochinon ausführen. Die Molekülverbindungen zwischen Phenol und Morphin sind nunmehr löslich in Methylalkohol, heißem Wasser, Äther, Petroläther, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Essigester, Benzol und Xylol. Schwer löslich sind sie in Aethylalkohol und Aceton. Die Addukte zwischen Morphin und Resorcin bzw. Pyrogallol oder Hydrochinon sind in Chloroform unlöslich.

B. A. Kljatschkina[3]) fand bereits, daß Morphin-hydrochlorid aus wässriger, salzsaurer Lösung in Phenol-Chloroformlösung übergeht. Nach G. Weissenberger[4]) sind auch Molekülverbindungen zwischen Phenol und Chloroform möglich. Die Additionsverbindungen bestehen aus 2 Mol Phenol und 1 Mol Chloroform. Inwieweit die Löslichkeit des Morphins durch zwischen den drei Partnern Morphin, — Phenol — Chloroform bestehende Wechselbeziehungen beeinflußt wird, steht nicht fest.

Da die leichte Löslichkeit dieser Verbindung zwischen Phenol und Morphin in Chloroform für die aminometrische Bestimmung von Bedeutung ist, wurden in dieser Richtung Versuche angestellt.

Für die aminometrische Bestimmung des Morphins als Molekülverbindung war nunmehr das Verhalten eines Phenol-

1) Beilstein, III Bd. III, 812, 813, 851.

2) „Organische Molekülverbindungen“ (1927).

3) Chem. pharmaz. Ind. (russ. Chimiko pharmazewtitscheskaja Promyschlennost) 1934 Nr. 4 32.

4) Monatshefte für Chemie 46, 47, 56, 281, 291, 295, 301 (1925).

Chloroformgemisches von Bedeutung, und nachstehende Versuche beschäftigen sich mit dieser Frage.

Gibt man zu 1 ccm Chloroform 2 Tropfen Indikatorlösung, so färbt sich die Lösung gelb, wird jedoch durch den ersten Tropfen zugesetzter p-Toluolsulfosäure rot gefärbt. Die rote Färbung bleibt bei weiterem Verdünnen mit Chloroform bestehen.

Gibt man zu 1 ccm Phenol-Chloroform (Verhältnis 1:3) 2 Tropfen Indikatorlösung, so färbt sich die Lösung gelb und wird durch den ersten Tropfen zugesetzter p-Toluolsulfosäure rot gefärbt. Die rote Färbung bleibt bei weiterem Verdünnen mit Chloroform nicht bestehen, sondern schlägt wieder in gelb um.

Dieses Verhalten einer Phenol-Chloroformlösung schien zunächst unverständlich. Es wurde daher eine Auflösnng von Morphin in Phenol-Chloroform aminometrisch bis zum Farbumschlag titriert, um festzustellen, ob wirklich eine äquivalente Menge p-Toluolsulfosäure vom Stickstoff abgesättigt wird.

Etwa 0,1 g Morphin wurden in 10 ccm Phenol-Chloroform (1 : 3) gelöst und nach Zusatz von 5 Tropfen 0,05%iger Dimethylaminoazobenzol-Chloroformlösung mit n/20-p-Toluolsulfosäure-Chloroformlösung bis zum Farbumschlag titriert. (1. Titration.)

Bemerkenswerterweise ist der Farbumschlag in phenolchloroformischer Lösung noch schärfer, als bei Titration in chloroformischer Lösung. Worauf dieser Unterschied zurückzuführen ist, konnte nicht festgestellt werden. Die bei obigen Versuchen erhaltenen Resultate lagen durchweg um 1% zu tief. Wurde nunmehr die austitrierte Lösung mit Chloroform auf 100 ccm verdünnt, so färbte sich das Titriergemisch wieder gelb und konnte nunmehr mit p-Toluolsulfosäure nochmals auf rot titriert werden (2. Titration). Die erhaltenen Resultate sind genau, wie dies aus nachstehender Tabelle ersichtlich ist.

Tabelle 1

Morphin Einwaage g	n/20 p-Toluolsulfosäure ccm		Morphin gefunden g	
	1. Titration	2. Titration	1. Titration	2. Titration
0,1017	6,65	6,71	0,1008	0,1017
0,1020	6,65	6,72	0,1008	0,1019
0,1134	7,44	7,47	0,1128	0,1133
0,1107	7,25	7,29	0,1099	0,1108

Wie sich nunmehr herausstellte, lag die Ursache für diese Titrationsfehler in dem Wassergehalt bzw. geringen Verunreinigungen des Phenols, das ja bekanntlich ganz rein nur schwierig herzustellen ist. Bei Verwendung von reinem Phenol konnten oben besprochene anormale Erscheinungen nicht mehr beobachtet werden, und folgende Titrationsergebnisse sprechen für die Exaktheit der Methode.

Tabelle 2

Morphin Einwaage g	n/20 p-Toluolsulfosäure ccm	Morphin gefunden g
0,0918	6,04	0,0916
0,0853	5,63	0,0853
0,0900	5,95	0,0902
0,0925	6,12	0,0928

Bemerkenswert ist also, daß bei Verwendung von gewöhnlichem Phenol den Titrationswerten 1% hinzuzurechnen ist. Diese Größe stellt also einen Korrekturfaktor dar, der bei Verwendung von chemisch nicht reinem Phenol stets zu berücksichtigen ist.

Nach den mit diesem Verfahren erzielten günstigen Resultaten konnte nunmehr auch die Bestimmung des pharmazeutisch wichtigen Morphinhydrochlorids und auch die Bestimmung des Morphingehaltes in pharmazeutischen Drogen und deren Zubereitungen durchgeführt werden.

Die aminometrische Bestimmung des Morphinhydrochlorids.

Für die aminometrische Bestimmung des Morphinhydrochlorids ist die vorherige Überführung in das freie Alkaloid notwendig. Diese Isolierung stößt deshalb auf Schwierigkeiten, weil die Fällung des Alkaloids in wässrigem Medium vor sich geht und Spuren von Wasser die spätere aminometrische Titration unmöglich machen. Es wurden Versuche mit den Alkalisierungsmitteln Ammoniak und Magnesiumoxyd durchgeführt.

Versuch das Alkaloid mit Ammoniak zu isolieren.

Eine genau abgewogene Menge Morphinhydrochlorid wird in einem Scheidetrichter in Wasser gelöst und hierauf mit Ammoniak versetzt und die wässrige Flüssigkeit dreimal mit

je 15 ccm einer Phenol-Chloroformlösung (1 : 3) ausgeschüttelt, hierauf sorgfältig getrocknet und nach Zugabe von einigen Tropfen Indikatorlösung mit p-Toluolsulfosäure titriert.

Es wurden stets hohe Überwerte gefunden. Um der Ursache dieser Fehler nachzugehen, wurde zunächst Ammoniakwasser mit Chloroform ausgeschüttelt, getrocknet und dann das Chloroform titriert. Bei diesem Versuch erfolgte der Farbumschlag des Indikators nach Zusatz von 2 Tropfen (0,02 ccm) der Maßflüssigkeit. Desgleichen wurde Ammoniak mit Phenol-Chloroform (1 : 3) ausgeschüttelt, getrocknet und dann die Phenol-Chloroformlösung, die an und für sich beim ersten Tropfen Maßflüssigkeit von gelb in rot umschlagen müßte, titriert. Der Farbumschlag erfolgte jedoch erst nach Zusatz einer größeren Menge Toluolsulfosäure. Da nunmehr die Vermutung bestand, daß etwas Ammoniak in der Chloroform-Phenol-Phase gelöst blieb, wurde vor der Titration auf etwa die Hälfte des Volumens eingedampft. Auch jetzt wurde von der Phenol-Chloroformlösung noch Säure verbraucht, sodaß anzunehmen ist, daß eine verhältnismäßig stabile Verbindung zwischen Phenol und Ammoniak in diesem Gemisch vorliegt.

Zu beachten ist, daß diese Fehlresultate auf das Ammoniakmolekül selbst und nicht etwa auf das Vorhandensein der wässrigen Phase zurückzuführen sind. Denn schüttelt man Chloroform mit wenig Wasser, trennt und trocknet das Chloroform und titriert hierauf, so schlägt die Farbe beim ersten Tropfen Säure um. Das gleiche gilt auch für die Ausschüttelung von Wasser mit Phenol-Chloroformlösung.

Versuche das Alkaloid mit Magnesiumoxyd zu isolieren.

Eine Suspension von Magnesiumoxyd in Chloroform oder Phenol-Chloroform verbraucht etwas Säure. Filtriert man jedoch das mit Phenol-Chloroform geschüttelte Magnesiumoxyd vor der Titration ab, so erfolgt ein sofortiger Farbumschlag. Nimmt man den Versuch noch bei Gegenwart von Wasser vor, das bei der Isolierung des freien Morphins aus seinem Salz unbedingt anwesend sein muß, so verbraucht die Phenol-Chloroformlösung Säure. Um das bei der Titration unerwünschte Wasser zu beseitigen, wird vor derselben Calciumchloridstaub zur Phenol-Chloroformlösung zugesetzt und kräftig geschüttelt.

Anschließend wurde Morphinhydrochlorid in einem Scheidetrichter in Wasser gelöst, mit Magnesiumoxyd geschüttelt und hierauf dreimal mit Phenol-Chloroform (1 : 3) extrahiert. Das

nach dem Abscheiden filtrierte und mittels Calciumchlorid getrocknete Phenol-Chloroformgemisch lieferte bei der aminometrischen Titration zu niedrige Resultate, deren Ursache wahrscheinlich eine Adsorption von Morphin an das fein verteilte Calciumchlorid ist.

Morphin Einwaage:	0,0668 g	Gefunden:	0,0541 g
„ „	0,0712 g	„	0,0508 g
„ „	0,0703 g	„	0,0451 g

Die Werte wurden besser, wenn auch nicht einheitlich bei Verwendung von möglichst wenig Wasser: Genau gewogene Mengen Morphinhydrochlorid wurden in einer Glasstöpselflasche mit Magnesiumoxyd und einigen Tropfen Wasser 5 Minuten lang verrieben. Nach Zugabe von 50 g Phenolchloroformlösung (1 : 3) wurde eine halbe Stunde lang stehen gelassen, hierauf filtriert, zentrifugiert und dann die Phenol-Chloroformlösung titriert. Es wurden folgende Werte erhalten:

Morphin Einwaage:	0,0508 g	Gefunden:	0,0491 g
„ „	0,0756 g	„	0,0758 g
„ „	0,0588 g	„	0,0592 g
„ „	0,0587 g	„	0,0636 g
„ „	0,0536 g	„	0,0650 g
„ „	0,0523 g	„	0,0525 g
„ „	0,0611 g	„	0,0618 g

Ein mit Magnesiumoxyd verriebener Ansatz, der über Nacht stand, lieferte folgendes Ergebnis: Morphin Einwaage: 0,0604 g Gefunden: 0,0524 g. Die zahlreich ausgeführten Analysen lieferten teils befriedigende, teils jedoch schlechte Werte. Um dem Grunde dieser Unregelmäßigkeiten nachzugehen, wurden folgende Versuche aufgestellt:

Magnesiumoxyd wurde mit steigenden Mengen Wasser verrieben, die Mischung hierauf in Phenol-Chloroformlösung suspendiert, geschüttelt, zentrifugiert und dann titriert.

Wie bereits S. 33 erwähnt, verbraucht Magnesiumoxyd ohne jeden Zusatz von Wasser bei der Titration keine Säure. Fügt man nun zum Magnesiumoxyd steigende Mengen Wasser, so wächst mit steigendem Wassergehalt die Größe des Titrierfehlers. Es ist daher erforderlich, das Wasser bei der Alkalisierung des Alkaloids möglichst auszuschließen. Doch ist eine Verbesserung der Titrationsergebnisse bei der Trocknung der Phenol-Chloroformlösung nicht zu erwarten.

Um schließlich den Einfluß des Alkalisierungsmittels Magnesiumoxyd auf das Alkaloid zu untersuchen (evtl. Adsorption), wurden gewogene Mengen Morphin mit wechselnden Mengen Magnesiumoxyd verrieben, mit Phenol-Chloroformlösung geschüttelt, verschlossen stehen gelassen, filtriert, zentrifugiert und hierauf die Hälfte des jeweiligen Volumens titriert. Es wurden folgende Resultate erhalten:

Morphin Einwaage:	0,0802 g	Gefunden:	0,0803 g
„ „	0,0771 g	„	0,0774 g
„ „	0,0798 g	„	0,0802 g
„ „	0,0741 g	„	0,0741 g
„ „	0,0756 g	„	0,0757 g

Eine Beeinflussung der Resultate durch die Menge des Magnesiumoxyds konnte nicht festgestellt werden. Daß in einigen Versuchen sogar etwas zu viel gefunden wurde, rührt davon her, daß die alkaloidhaltige Phenol-Chloroformlösung beim Stehen bzw. Filtrieren durch Verdunsten des Lösungsmittels etwas angereichert wird.

Bei der aminometrischen Titration des Morphinchlorids ist zusammenfassend Folgendes zu beachten:

1. Der Überschuß an Magnesiumoxyd bei der Alkalisierung des Alkaloids muß beträchtlich sein, um das Wasser vollständig aufsaugen zu können. Die verriebene Masse muß vollkommen trocken erscheinen. Auch an der Glaswandung dürfen Wassertröpfchen nicht mehr vorhanden sein.

2. Auch wenn das mit Magnesiumoxyd und Wasser verriebene Gemisch völlig trocken erscheint, werden für 25 g Phenol-Chloroformlösung noch 2 Tropfen p-Toluolsulfosäure verbraucht.

3. Beim Stehenlassen des alkaloidhaltigen Phenol-Chloroformextraktes bzw. bei der Filtration verdampfen geringe Mengen Lösungsmittel, die kleine Überwerte veranlassen können. Eine Adsorption an Magnesiumoxyd konnte nicht festgestellt werden.

4. Man titriert die durch Zusatz des Indikators gelb erscheinende Extraktlösung auf rot, ohne eine evtl. später wieder eintretende Gelbfärbung zu beachten. (Bedingt durch Spuren von Wasser).

Hiernach gestaltet sich die Titration des Morphinhydrochlorids folgendermaßen:

Man wägt in eine weithalsige, starkwandige Flasche eine Menge Morphinhydrochlorid genau ein (etwa 0,08 g). Dann gibt

man etwa 0,5 g Magnesiumoxyd und 15 Tropfen Wasser hinzu. Die feuchte Masse wird ungefähr 5 Minuten lang mit einem Glasstab oder Spatel innig verrieben. Dazu gibt man ungefähr 3 g Magnesiumoxyd und verreibt, bis die Masse trocken erscheint. Dann gibt man 40 g Phenol-Chloroformlösung (1 : 3) hinzu, verschließt die Flasche und läßt unter öfterem Umschütteln $^1/_2$ Stunde lang stehen. Man filtriert ab, zentrifugiert etwa $^1/_2$ Stunde bis die Lösung völlig klar ist und titriert hierauf einen Teil der Lösung.

Morphin	Einwaage:	0,0780 g	Gefunden: 0,0781 g
„	„	0,0801 g	„ 0,0800 g
„	„	0,0731 g	„ 0,0734 g
„	„	0,0756 g	„ 0,0758 g
„	„	0,0763 g	„ 0,0761 g

Diese Versuche sollten als Grundlage für eine aminometrische Alkaloidbestimmung des Opiums dienen.

Die aminometrische Bestimmung des Morphins im Opium, Opiumextrakt und Opiumtinktur.

Es wurde versucht, mittels der neu ausgearbeiteten Methode die Bestimmung des Morphins im Opium und dessen arzneilichen Zubereitungen zu vereinfachen. Wie wichtig die Ausarbeitung geeigneter Vorschriften für die Gehaltsbestimmung dieser Droge ist, geht aus der Literatur zur Genüge hervor. Prinzipiell werden unterschieden:

1. Die sogen. „Helfenberger Methode“, nach der das D. A. B. 6 arbeitet, und die von E. Dieterich ausgearbeitet wurde. Sie leidet, wie C. Mannich[1]) zeigte, an den durch die fraktionierte Fällung des Morphins bedingten Fehlern.

2. Die sogen. „Kalkmethode von Debourdeaux[2]), deren Schwierigkeiten in der Abscheidung eines kalkfreien Alkaloids und der richtigen Abschätzung des in der Mutterlauge gelöst bleibenden Morphins beruhen. K. Winterfeld[3]) hat neuerdings die Kalkmethode erfolgreich verbessert, sodaß sie einwandfreie Ergebnisse verbürgt.

3. Die Methode nach C. Mannich[4]), die auf der Überführung des Morphins „in ein schwer lösliches Derivat von

1) Arch. d. Pharm. 273, (1935) 97.
2) Arch. d. Pharm. 275, (1937) 445.
3) Arch. d. Pharm. 275, (1937) 445.
4) loc. cit.

hoher Kristallisationsfähigkeit“ beruht, liefert, wie auch K. Winterfeld zeigt, einwandfreie Ergebnisse.

4. Solche Methoden, die das Morphin nicht zur Kristallisation bringen, sondern ausschütteln lassen, bzw. dieses Verfahren mit der Kalkmethode verbinden.

Versuche, das Morphin in der Droge und seinen Zubereitungen nach der Helfenberger Arzneimethode, nach der Kalkmethode oder dem Mannich'schen Verfahren in einfacher Weise aminometrisch zu bestimmen, scheiterten. Bei den erwähnten Verfahren erfolgt die Isolierung des Morphins unter Bedingungen, die dem Ansetzen einer Extraktion mittels Phenol-Chloroform und folgender aminometrischer Titration auf Grund früher erwähnter Versuchsbedingungen zu ungünstig sind. Infolgedessen ist es nur möglich, die Extraktion mittels Phenol-Chloroform dort anzusetzen, wo bereits ein gereinigtes und kristallisiertes Morphin vorliegt. Die aminometrische Bestimmung bietet somit keine Vorteile mehr vor den erwähnten Verfahren. Dagegen scheinen solche Methoden, denen Ausschüttelungsvorgänge zugrunde liegen, einen besseren Erfolg für die aminometrische Titration zu versprechen.

Bestimmung des Morphins in Extractum Opii nach der aminometrischen Methode.

Arbeitsgang: Man löst 1,5 g Extractum Opii in einem Arzneiglas in 20 g Wasser, versetzt die Lösung unter Vermeidung starken Schüttelns mit 1 ccm einer Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser und filtriert sofort durch ein trockenes Faltenfilter von 8 cm Durchmesser in ein Kölbchen. 15 g des Filtrats (= 1 g des Trockenextraktes) versetzt man unter Umschwenken mit 5 ccm Essigäther und 2,5 ccm der Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser. Alsdann verschließt man das Kölbchen und schüttelt den Inhalt 10 Minuten lang, fügt hierauf noch 10 ccm Essigäther hinzu und läßt unter zeitweiligem, leichtem Umschwenken eine Viertelstunde lang stehen. Nun bringt man zuerst die Essigätherschicht möglichst vollständig auf ein glattes Filter von 7 cm Durchmesser, gibt zu der im Kölbchen gebliebenen restlichen Flüssigkeit nochmals 5 ccm Essigäther, bewegt die Mischung einige Augenblicke lang und bringt zunächst wieder die Essigätherschicht auf das Filter. Nach dem Ablaufen der ätherischen Flüssigkeit läßt man das Filter lufttrocken werden, gießt dann die wässrige Lösung, ohne auf die an den Wänden des Kölbchens haftenden Kristalle Rücksicht zu nehmen, auf das Filter

und spült dieses sowie das Kölbchen dreimal mit je 2,5 ccm mit Äther gesättigtem Wasser nach. Nachdem das Kölbchen gut ausgelaufen und das Filter vollständig abgetropft ist, trocknet man bei 100°, spült dann die Morphinkristalle mit 5 ccm Phenol-Chloroformlösung (1 : 3) vom Filter in das Kölbchen und fügt noch 10 ccm Phenol-Chloroformlösung hinzu. Hierauf wird die Lösung nach Zugabe von 5 Tropfen 0,05%iger Dimethylaminoazobenzol-Chloroformlösung mit n/20 p-Toluolsulfosäure-Chloroformlösung bis zum Farbumschlag titriert (1 ccm n/20 p-Toluolsulfosäure-Chloroformlösung = 0,01426 g Morphin).

Das gleiche Extractum Opii wurde nach der Arzneibuchmethode bestimmt. Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Aminometrische Methode: 18,60%; 18,71%; 18,75%, 18,75%.
Arzneibuch-Methode: 18,70 „ 18,78 „ 18,72 „ 18,79 „

Die Versuchsanordnung wurde unter Verwendung von Magnesiumoxyd wie folgt geändert:

Man löst 1,5 g des Trockenextrakts in einem Arzneiglas in 20 g Wasser, versetzt die Lösung unter Vermeidung starken Schüttelns mit 1 ccm einer Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser und filtriert sofort durch ein trockenes Faltenfilter von 8 cm Durchmesser in ein Kölbchen. 15 g des Filtrats (= 1 g Trockenextrakt) werden zur Trockene eingedampft und hierauf mit etwa 0,5 g Magnesiumoxyd und 15 Tropfen Wasser vermischt. Die feuchte Masse wird 5 Minuten lang mit einem Glasstab oder Spatel verrieben. Dazu gibt man ca. 3 g Magnesiumoxyd und verreibt bis die Masse vollständig trocken erscheint. Dann gibt man 40 g Phenol-Chloroformlösung zu, verschließt die Flasche und läßt unter öfterem Umschütteln $^1/_2$ Stunde lang stehen, dann wird filtriert und etwa $^1/_2$ Stunde lang zentrifugiert, bis die Lösung völlig klar ist. Hierauf wird ein Teil der Lösung wie oben titriert.

Bei der Titration der Lösung trat eine Trübung auf. Die Werte lagen sämtlich viel zu hoch, woraus auf die Anwesenheit noch fremder aminischer Stoffe neben Morphin geschlossen werden muß. Es besteht demnach ein Unterschied, ob das Hauptalkaloid Morphin durch Ammoniak oder Magnesiumoxyd isoliert wird.

Arbeitsvorschrift für die aminometrische Bestimmung von Opiumtinktur.

Man dampft 25 g der Tinktur in einem gewogenen Schälchen auf dem Wasserbad auf 7,5 g ein, verdünnt mit Wasser

bis zu einem Gewicht von 19 g und fügt unter Umschwenken 1 ccm einer Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser hinzu. Das Gemisch filtriert man sofort durch ein trockenes Faltenfilter von 8 cm Durchmesser in ein Kölbchen und setzt zu 16 g des Filtrats (= 20 g Tinktur) unter Umschwenken 5 ccm Essigäther und noch 2,5 ccm der Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser zu. Alsdann verschließt man das Kölbchen, schüttelt den Inhalt 10 Minuten lang, fügt hierauf noch 10 ccm Essigäther hinzu und läßt unter zeitweiligem, leichtem Umschwenken noch eine Viertel Stunde lang stehen. Nun bringt man zuerst die Essigätherschicht vollständig auf ein glattes Filter von 7 cm Durchmesser, gibt zu der im Kölbchen gebliebenen, wässrigen Flüssigkeit nochmals 5 ccm Essigäther, bewegt die Mischung einige Augenblicke lang und bringt zunächst wieder die Essigätherschicht auf das Filter. Nach dem Ablaufen der ätherischen Flüssigkeit läßt man das Filter lufttrocken werden, gibt dann die wässrige Lösung, ohne auf die den Wänden anhaftenden Kristalle zu achten, auf das Filter und spült dieses sowie das Kölbchen dreimal mit je 2,5 ccm mit Äther gesättigtem Wasser nach. Nachdem das Kölbchen gut ausgelaufen und das Filter völlig abgetropft ist, trocknet man beide bei 100°, spült dann die Morphinkristalle mit 5 ccm Phenol-Chloroformlösung (1 : 3) vom Filter in das Kölbchen und fügt noch 10 ccm Phenol-Chloroformlösung (1 : 3) hinzu. Die phenol-chloroformische Lösung des Morphins wird hierauf nach Zusatz von 5 Tropfen 0,05%iger Dimethylaminoazobenzol-Chloroformlösung mit n/20 p-Toluolsulfosäure-Chloroformlösung bis zum Farbumschlag titriert (1 ccm n/20 p-Toluolsulfosäure-Chloroformlösung = 0,01246 g Morphin). Die gleiche Opiumtinktur wurde nach dem Arzneibuch bestimmt.

Aminometrische Methode: 9,97%; 10,09%; 10,01%; 10,03%.
Arzneibuch-Methode: 9,99 „ 10,06 „ 10,02 „ 10,02 „

Arbeitsvorschrift für die aminometrische Bestimmung von Opiumpulver.

Man reibt 3,5 g mittelfein gepulvertes Opium mit 3,5 g Wasser an, spült das Gemisch mit Wasser in ein Kölbchen und bringt es durch weiteren Wasserzusatz auf das Gewicht von 31,5 g. Das Gemisch läßt man unter kräftigem Schütteln 1 Stunde lang stehen, filtriert es durch ein trockenes Faltenfilter von 8 cm Durchmesser, versetzt 21 g des Filtrats (= 2,44 g Opiumpulver) unter Vermeidung starken Schüttelns mit 1 ccm einer Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser und

filtriert sofort durch ein trockenes Faltenfilter von 8 cm Durchmesser in ein Kölbchen. 18 g des Filtrats (= 2 g Opiumpulver) versetzt man unter Umschwenken mit 5 ccm Essigäther und noch 2,5 ccm der Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser. Alsdann verschließt man das Kölbchen, schüttelt den Inhalt 10 Minuten lang, fügt hierauf 10 ccm Essigäther hinzu und läßt unter zeitweiligem, leichtem Umschwenken eine Viertelstunde lang stehen. Nun bringt man zuerst die Essigätherschicht möglichst vollständig auf ein glattes Filter von 7 cm Durchmesser, gibt zu der im Kölbchen gebliebenen wässrigen Flüssigkeit nochmals 5 ccm Essigäther, bewegt die Mischung einige Augenblicke lang und bringt zunächst wieder die Essigätherschicht auf das Filter. Nach dem Ablaufen der ätherischen Flüssigkeit läßt man das Filter lufttrocken werden, gießt dann die wässrige Lösung ohne auf die an den Wänden haftenden Kristalle Rücksicht zu nehmen, auf das Filter, und spült dieses dreimal mit je 2,5 ccm mit Äther gesättigtem Wasser nach. Nachdem das Kölbchen gut ausgelaufen und das Filter vollständig abgetropft ist, trocknet man beide bei 100°, spült die Morphinkristalle mit 5 ccm Phenol-Chloroformlösung (1 : 3) vom Filter in ein Kölbchen und fügt noch 10 ccm Phenol-Chloroformlösung hinzu. Die phenol-chloroformische Lösung wird hierauf nach Zugabe von 5 Tropfen 0,05%iger Dimethylaminoazobenzol-Chloroformlösung mit n/20 p-Toluolsulfosäure-Chloroformlösung bis zum Farbumschlag titriert (1 ccm n/20 p-Toluolsulfosäure-Chloroformlösung = 0,01426 g Morphin).

Das gleiche Opiumpulver wurde nach dem Arzneibuch bestimmt:

Aminometrische Methode:	7,16%;	7,37%;	7,21%;	7,30%.
Arzneibuch-Methode:	7,17 „	7,30 „	7,35 „	7,25 „

V. Zur aminometrischen Bestimmung von Tollkirschenblättern.

Die Bestimmung des Alkaloidgehaltes der Tollkirschenblätter ist deshalb schwierig, weil die in der Droge reichlich vorhandenen Mengen Chlorophyll und Harz die Erzielung einer klaren Rohalkaloidlösung sehr erschweren und durch Bildung von Suspensionen die Resultate stark verfälschen können. Das Deutsche Arzneibuch läßt nach der von Keller-Fromme ausgearbeiteten Methode arbeiten, bei der die Droge in ätherischer Lösung mit Ammoniak alkalisiert und hierauf die erhaltene Alkaloidlösung von der Droge abgegossen wird. Die

Reinigung der ätherischen Rohalkaloidlösung erfolgt durch Zugabe von Talk und Wasser und nachfolgendes Abdestillieren und Ausschütteln der ätherischen Lösung mit n/10 Salzsäure. Der Überschuß von Salzsäure wird mit n/10 Lauge zurücktitriert. Diese Methode wurde von Th. Boehm[1]) etwas vereinfacht. Die oben erwähnten Schwierigkeiten, die sich auch bei der Wertbestimmung der Bilsenkrautblätter zeigen, treten bei den Extrakten aus Tollkirschen- und Bilsenkrautblättern nicht in Erscheinung, da die Extrakte arm an Chlorophyll sind.

Mittels der bisherigen Methoden konnte eine brauchbare aminometrische Bestimmung der Tollkirschenblätter nicht durchgeführt werden. Es wurden daher Versuche unternommen, diese die Alkaloidbestimmung störenden Einflüsse in anderer Weise zu beseitigen. J. Gadamer[2]) hatte bereits erfolglos versucht, die Droge mit Wasser auszuziehen, um die Lösung von Chlorophyll möglichst zu vermeiden. Auch bei Verwendung von Aluminiumhydroxyd oder Bleiessig zur Klärung der ätherischen oder chloroformischen Alkaloidlösung erhielt er keine befriedigenden Ergebnisse. Das von R. Rapp[3]) vorgeschlagene Extraktionsverfahren, das mit Chloroform und Gips arbeitet, wurde bereits von R. Dietzel und W. Paul hinsichtlich seiner Verwendbarkeit für die aminometrische Alkaloidbestimmung geprüft und als nicht brauchbar befunden. Verfährt man bei einer versuchsweisen aminometrischen Wertbestimmung in der Weise, daß man den vom Arzneibuch vorgeschriebenen Arbeitsgang einhält, statt mit Salzsäure aufzunehmen, jedoch den Äther vollständig abdampft und den Rückstand in Chloroform aufnimmt, so erhält man eine sehr stark gefärbte Lösung, die sich nicht titrieren läßt. Es mußten daher Versuche Erfolg versprechen, bei denen das störende Chlorophyll von vornherein beseitigt wird. Für die Beseitigung des Chlorophylls ergeben sich zwei Möglichkeiten. Entweder versucht man das Chlorophyll mittels geeigneter Adsorbentien bereits vor der Reinigung der Rohalkaloidlösung abzutrennen oder den grünen Farbstoff auf chemischem Wege zu zerstören.

Versuche zur Beseitigung der färbenden Bestandteile durch Adsorbentien.

Ein ungefähr 10 cm langes Röhrchen von 1 cm Durchmesser wurde mit Aluminiumoxyd (nach Zechmeister-

1) Apoth. Ztg. 46 (1931) 793.
2) Einführung in das D.A.B. 6, S. 59.
3) Apoth. Ztg. 33, (1918) 463.

Cholnoky) gefüllt und der nach dem Deutschen Arzneibuch erhaltene ätherische Auszug durch das Adsorbens filtriert. Die Aluminiumschicht wurde in etwa 3 Stunden durchlaufen, die abgelaufene Flüssigkeit war jedoch noch grün gefärbt. Auch beim Schlämmen des Aluminiumoxyds mit Petroläther, das die Adsorptionsschicht verdichten sollte, lief die Extraktionsflüssigkeit, wenn auch erst nach 12 Stunden noch grün gefärbt hindurch. Versuche mit Calciumcarbonat bzw. Talk lieferten keine brauchbaren Ergebnisse. Eine Entfärbung konnte jedoch durch Zusatz von Tierkohle erzielt werden. Die Adsorption von zugesetzten bekannten Mengen Hyoscyamin war jedoch so stark, daß stets etwa 60% Alkaloid zu wenig gefunden wurden. In diesem Zusammenhange wurden gleiche Versuche auch mit Talk und Tragant vorgenommen und gefunden, daß auch diese Klärungsmittel stets etwa 3 bis 4% Alkaloid adsorbieren. Allgemein wurde wie folgt verfahren:

Genau abgewogene Mengen Hyoscyamin wurden in 25 g Alkaloid gelöst, mit 1 g Klärungsmittel 5 Minuten lang geschüttelt und nach einigem Stehen abfiltriert. Zu 15 g des Filtrats wurden 7 ccm n/10-Salzsäure hinzugefügt und hierauf mit n/10-Kalilauge gegen Methylorange zurücktitriert.

Bei Verwendung von Tierkohle:

Hyoscyamin Einwaage:	0,058 g	Gefunden:	0,016 g
„ „	0,100 g	„	0,040 g

Bei Verwendung von Talk:

Hyoscyamin Einwaage:	0,1114 g	Gefunden:	0,1081 g
„ „	0,1087 g	„	0,1050 g
„ „	0,1109 g	„	0,1062 g

Bei Verwendung von Tragant:

Hyoscyamin Einwaage:	0,1089 g	Gefunden:	0,1062 g
„ „	0,1013 g	„	0,0983 g
„ „	0,1060 g	„	0,1007 g

Das Ergebnis ist deshalb bemerkenswert, da nach der Vorschrift des Arzneibuches bei Anwendung der dort angegebenen Reinigungsmethoden der Rohalkaloide stets 3% Alkaloide allein durch Adsorption verloren gehen.

Die Versuche, eine titrierfähige Alkaloidlösung durch Adsorption des störenden Chlorophylls an Tierkohle zu erreichen, wurden folgendermaßen ausgeführt:

10 g feingepulverte Tollkirschenblätter übergießt man in einem Arzneiglas von 250 ccm Inhalt mit 100 g Äther, sowie nach kräftigem Umschütteln mit 7 g Ammoniakflüssigkeit und läßt das Gemisch unter häufigem, kräftigem Umschütteln eine Stunde lang stehen. Nach dem Absetzen gießt man die ätherische Lösung durch ein Wattebäuschchen in ein Arzneiglas von 150 ccm Inhalt, gibt 1 g Tierkohle hinzu und schüttelt 5 Minuten lang. Dann filtriert man die Tierkohle ab und dampft das farblose Filtrat zur Trockene ein. Den Rückstand nimmt man mit n/10-Salzsäure auf und titriert mit n/10-Kalilauge zurück.

Ergebnis: Alkaloidgehalt der Droge: 0,6%.
Gefunden: 0,003%; 0,001%.

Versuche zur Beseitigung der färbenden Bestandteile auf chemischem Wege.

Chlorophyll läßt sich durch Oxydations- und Reduktionsmittel in ungefärbte und daher die Titration nicht störende Verbindungen überführen. Die Voraussetzung für die Anwendung solcher Methoden ist dadurch gegeben, daß die bei der Reaktion entstehenden Pyrrolderivate kein Additionsvermögen für p-Toluolsulfosäure zeigen. Oxydiert oder reduziert man unter solchen Bedingungen, unter denen Chlorophyll entfärbt wird, die erhaltenen Alkaloide jedoch ihre aminischen Eigenschaften unverändert weiterhin behalten, so muß eine aminometrische Titration möglich sein. Es muß natürlich mit der Möglichkeit einer Veränderung des Alkaloidmoleküls unter solchen Bedingungen gerechnet werden, da ja gerade die Gruppe der Solanaceen-Alkaloide, deren einzelne Glieder chemisch einander sehr nahe stehen (Atropin, Hyoscyamin, Belladonin, Scopolamin, Meteloidin), leicht chemischen Angriffen unterliegt. Dies ist jedoch solange ohne Bedeutung, als etwa entstehende stickstoffhaltige Spaltstücke die Bedingungen für die aminometrische Titration erfüllen und gleichen Mengen Säure äquivalent sind. Von den zur Entfernung des Chlorophylls verwendeten Oxydations- bezw. Reduktionsmitteln erwiesen sich Wasserstoffperoxyd, Natriumperborat, Ammoniumpersulfat als ungeeignet, Kaliumdichromat, Kaliumpermanganat und Zinkstaub in saurer Lösung als zur Entfärbung des chlorophyllhaltigen Drogenauszugs brauchbar.

Vorweggenommen werden soll, daß alle in dieser Richtung sich bewegenden Versuche nicht durchgeführt werden konnten, da infolge Hydrolyse des zu den Versuchen verwendeten Hyoscyamins die Titrationsergebnisse verändert wurden. In-

des sollen die Versuche ihrer zeitlichen Reihenfolge entsprechend aufgeführt werden.

Um den Einfluß des zur Entfärbung des Clorophylls verwendeten Reduktionsmittels (Zinkstaub) festzustellen, wurde wie folgt verfahren:

Eine genau abgewogene Menge Hyoscyamin wurde in Alkohol gelöst, mit 5 ccm verdünnter Salzsäure angesäuert, dann 1 g Zinkstaub hinzugegeben und 5 Minuten lang geschüttelt. Hierauf wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand ammoniakalisch gemacht und die Lösung vier- bis fünfmal ausgeäthert; der Äther wurde hierauf abdestilliert, der Rückstand mit 10 ccm n/10-Salzsäure aufgenommen und gegen Methylorange mit n/10-Kalilauge zurücktitriert. (Um das Trocknen mit Calciumchlorid zu umgehen, wurde vorläufig nur acidimetrisch titriert).

Ergebnisse:

Hyoscyamin	Einwaage:	0,0972 g	Gefunden:	0,0769 g
„	„	0,1220 g	„	0,0768 g
„	„	0,1048 g	„	0,0794 g

Es wurden überraschenderweise viel zu niedrige Werte gefunden. Die nun folgenden Versuche konnten daher nicht mehr zur Aufklärung der Frage dienen, ob das zur Entfärbung des Chlorophylls verwendete Reduktionsmittel das Alkaloid in seinen aminischen Eigenschaften beeinträchtigt, sondern es mußte aufgeklärt werden, inwieweit Hyoscyamin als Vertreter der Solanaceen-Alkaloide in wässriger Lösung beständig ist. Um zu prüfen, ob die bei den obigen Versuchen erhaltenen Fehlresultate auf die Anwendung von Zink und Salzsäure bzw. die mangelhafte Ausätherung zurückzuführen sind, wurde zunächst zur Herabsetzung der Löslichkeit des Hyoscyamins in Wasser, bei der Ausätherung die Lösung mit Kochsalz gesättigt und dann in oben beschriebener Weise titriert. Auch diese Titrationen ergaben viel zu niedrige Werte:

Hyoscyamin	Einwaage:	0,1105 g	Gefunden:	0,0729 g
„	„	0,1003 g	„	0,0763 g

Hierauf wurde der Zusatz von Zink und Salzsäure unterlassen:

Versuch 1: Eine genau abgewogene Menge Hyoscyamin wurde in 20 ccm Wasser suspendiert und dann 5 mal mit kleinen Mengen Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde auf dem Wasserbad abdestilliert und der Rückstand titriert. Die Titrationsergebnisse lagen auch bei diesem Versuch viel zu tief:

Hyoscyamin Einwaage:	0,0905 g	Gefunden:	0,0734 g
„ „	0,0869 g	„	0,0678 g
„ „	0,0904 g	„	0,0626 g

Die bei obigem Versuch erhaltene wässrige Lösung wurde noch dreimal ausgeäthert, der Äther abdestilliert und der Rückstand titriert. Es wurde bei der Titration keine Salzsäure mehr verbraucht und somit war erwiesen, daß das Alkaloid bei der fünfmaligen Ausschüttelung der wässrigen Lösung quantitativ in den Äther übergegangen war. Der zur Ausschüttelung verwendete Äther reagierte natürlich neutral.

Versuch 2. Löst man Hyoscyamin in absolutem Äther und erhitzt die ätherische Lösung längere Zeit auf dem Wasserbad, destilliert hierauf den Äther ab und titriert den Rückstand, so werden richtige Werte erhalten:

Hyoscyamin Einwaage:	0,0981 g	Gefunden:	0,0981 g
„ „	0,0919 g	„	0,0914 g
„ „	0,1007 g	„	0,1003 g

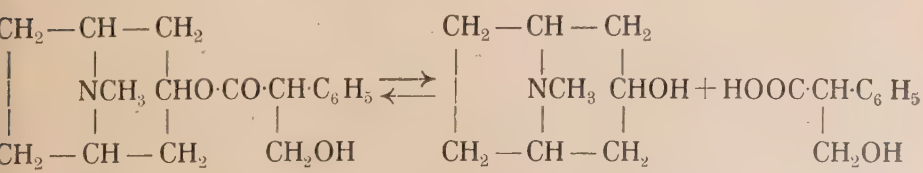
Versuch 3. Ebenso sind die Ergebnisse befriedigend, wenn Hyoscyamin trocken auf dem Wasserbad erhitzt und dann titrimetrisch bestimmt wird.

Hyoscyamin Einwaage:	0,0879 g	Gefunden:	0,0880 g

Wird jedoch das Hyoscyamin an Stelle von Äther mit Wasser auf dem Wasserbad erhitzt und dann titriert, so ergeben sich wieder Fehlwerte:

Hyoscyamin Einwaage:	0,0980 g	Gefunden:	0,0704 g
„ „	0,0936 g	„	0,0853 g
„ „	0,0791 g	„	0,0766 g

Aus den Versuchen 1 bis 3 geht ohne Zweifel hervor, daß die stets zu niedrig gefundenen Titrationsergebnisse auf die Hydrolyse des Hyoscyamins zurückzuführen sind. Dies ist an und für sich nicht verwunderlich, da Hyoscyamin wie alle Solanaceenalkaloide Ester darstellen, deren Verseifung beispielsweise bei Hyoscyamin im Sinne folgender Gleichung verläuft:



Hierüber liegen Literaturangaben vor. Jedoch muß betont werden, daß dieser Verseifungsvorgang bereits bei Zimmertemperatur ungewöhnlich schnell verläuft. Diese Tatsache wurde durch folgende Versuche bewiesen.

Eine genau abgewogene Menge Hyoscyamin (etwa 90 mg) wurde in 20 ccm Wasser suspendiert und in einem Thermostaten einmal bei 20°, das andere Mal bei 45° eingestellt. Nach bestimmten Zeiten wurde das Gefäß herausgenommen, das in Wasser suspendierte Alkaloid in 10 ccm n/10-Salzsäure gelöst und der Überschuß an Salzsäure mit n/10 Kalilauge zurücktitriert. Hierbei wurden bei 20° die in Tabelle 1 zusammengestellten Ergebnisse gefunden.

Tabelle 1

Temperatur des Thermostaten 20°

Zeit in Stunden	Hyoscyamin Einwaage g	Zugesetzte ccm n/10-HCl	Zur Rücktitr. verbr. ccm n/10-KOH	Hyoscyamin gefunden g	Unverändertes Hyoscyamin %
1/2	0,0901	10	6,893	0,0898	99,72
3/4	0,0899	10	6,919	0,0891	99,11
1	0,0884	10	6,985	0,0872	98,63
2	0,0883	10	7,000	0,0868	98,25
3	0,0865	10	7,112	0,0835	96,56
5	0,0915	10	6,981	0,0873	95,42
6	0,0878	10	7,151	0,0824	93,84
8	0,0902	10	7,124	0,0832	92,21
10	0,0911	10	7,164	0,0820	90,03
14 1/2	0,0902	10	7,325	0,0774	85,76
15	0,0915	10	7,303	0,0780	85,24

Bei einer Versuchstemperatur von 45° wurden die in Tabelle 2 angeführten Ergebnisse erhalten:

Tabelle 2

Temperatur des Thermostaten 45°

Zeit in Stunden	Hyoscyamin Einwaage g	Zugesetzte ccm n/10-HCl	Zur Rücktitr. verbr. ccm n/10 KOH	Hyoscyamin gefunden g	Unverändertes Hyoscyamin %
1/4	0,0855	10	7,114	0,0835	97,61
1/2	0,0846	10	7,237	0,0799	94,45
3/4	0,0832	10	7,339	0,0769	92,45
1	0,0853	10	7,370	0,0761	89,16
1 1/2	0,0850	10	7,573	0,0702	82,57
2	0,0877	10	7,679	0,0671	76,50
3	0,0864	10	8,033	0,0569	65,84

Die in Tabelle 1 und 2 enthaltenen Analysenbefunde lassen sich in Kurve 1 und 2 graphisch darstellen. Aus diesen ist zu ersehen, daß die Hydrolyse des Hyoscyamins eine Funktion der Zeit ist und bereits bei Zimmertemperatur erhebliche Fortschritte macht. Die in Kurve 2 aufgetragenen Werte ergeben, daß bei 45° die Hydrolyse wesentlich schneller verläuft.

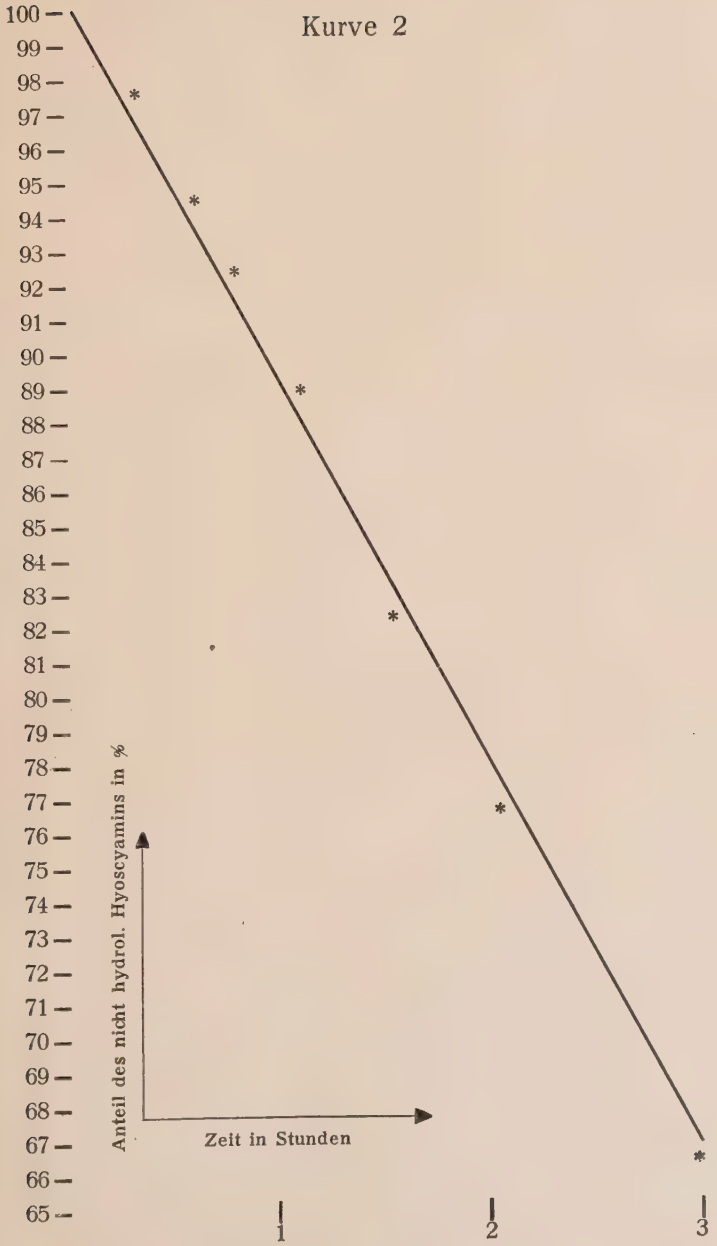
Nach der Vorschrift des D.A.B. 6 werden bei der Bestimmung des Tollkirschenextraktes nach Isolierung der Alkaloide aus der Droge die freien Basen mit Äther aufgenommen und nach Zusatz von Tragant und Wasser gereinigt. Nach den mit der Empfindlichkeit des Hyoscyamins bei Gegenwart schon geringer Mengen Wasser gemachten Erfahrungen war zu erwarten, daß die bereits in gewöhnlichem Äther enthaltenen kleinen Wassermengen zur fehlerhaften Titration der Alkaloide führen. Es wurde daher folgender Versuch unter Verwendung von gewöhnlichem Äther, der stets Wasser enthält, durchgeführt.

Eine genau abgewogene Menge Hyoscyamin wurde in 50 ccm Äther gelöst, der Äther bei 45° bis zum Verschwinden des Äthergeruches abdestilliert, der Rückstand mit n/10-Salzsäure aufgenommen und der Überschuß von Salzsäure unter Verwendung von

Kurve 1

Anteil des nicht hydrolys. Hyoscyamins in %
Zeit in Stunden
100
99
98
97
96
95
94
93
92
91
90
89
88
87
86
85
84
83
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

Kurve 2


100
99
98
97
96
95
94
93
92
91
90
89
88
87
86
85
84
83
82
81
80
79
78
77
76
75
74
73
72
71
70
69
68
67
66
65
Anteil des nicht hydrol. Hyoscyamins in %
Zeit in Stunden
1
2
3

Methylrot als Indikator, mit n/10 Kalilauge zurücktitriert. Die Titrationsergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3

Hyoscyamin Einwaage g	Zugesetzte ccm n/10-HCl	Zur Rücktitr. verbr. ccm n/10-KOH	Hyoscyamin gefunden g
0,0897	10	7,42	0,0746
0,0909	10	8,35	0,0807
0,0915	10	8,80	0,0677
0,0916	10	8,50	0,0772
0,0945	10	8,58	0,0752

Die Versuche lehren, daß bereits die in gewöhnlichem Äther vorhandenen geringen Mengen Wasser ausreichen, um unter genannten Versuchsbedingungen eine erhebliche Menge Hyoscyamin zu hydrolysieren. Wenn man den Äther bei einer 40^0 nicht übersteigenden Temperatur abdestilliert, werden die Fehler kleiner, können jedoch nie völlig behoben werden.

Bemerkenswert ist, daß bei Verwendung von absolutem Äther, wie früher gezeigt wurde, richtige Resultate erzielt wurden.

Bei der Wertbestimmung der Tollkirschenblätter nach dem D.A.B. 6 werden nach ihrer Isolierung aus der Droge die Alkaloide mit gewöhnlichem Äther aufgenommen, in ammoniakalischem Medium 1 Stunde stehen gelassen und dann mit Talk und Wasser gereinigt. Auch unter diesen Umständen läßt sich die Hydrolyse des Hyoscyamins naturgemäß nicht verhindern.

Es müssen demnach alle Titrationen des Alkaloids dann zu fehlerhaften Ergebnissen führen, wenn das Alkaloid vorher eine gewisse Zeitspanne mit Wasser in Berührung war. Auf Grund dieser Tatsache sind Versuche, die zur Ausführung der aminometrischen Bestimmung auf die Zerstörung des Chlorophylls gerichtet sind, nicht ausführbar. Denn solche chemischen Reaktionen verlaufen in wässriger Lösung und maskieren durch eintretende Hydrolyse der Alkaloide gerade die Versuche, durch die die Unversehrheit der additiven Fähigkeit des in den Alkaloiden enthaltenen Stickstoffs nachgewiesen werden soll. Der an und für sich schon vorhandene konventionelle Fehler der Arzneibuchmethode zur Alkaloidbestimmung in Tollkirschen- und Bilsenkrautblättern wird durch alle Maßnahmen, die eine Behandlung der Droge bzw. ihrer Inhaltsstoffe mit Wasser verlangen, erheblich vergrößert.

VI. Zusammenfassung.

1. In vorliegender Arbeit wurden in Anlehnung an die Studien von R. Dietzel und W. Paul die Bedingungen untersucht, unter denen Alkaloide aminometrisch titriert werden können. Es wurde gefunden, daß der Farbumschlag des Indikators (Dimethylaminoazobenzol) bei der aminometrischen Titration viel schärfer wird, wenn dem Titriervolumen ungefähr 1% reines Phenol zugesetzt werden.

In Übereinstimmung mit der Theorie Vorländers können solche stickstoffhaltige Verbindungen aminometrisch bestimmt werden, denen infolge ungesättigten Charakters Addendenfunktion zukommt. Solche Alkaloide mit zwei oder mehr Stickstoffatomen im Molekül verhalten sich nur dann als zweisäurige oder mehrsäurige Amine, wenn jedes einzelne Stickatom für sich, unbeeinflußt von störenden Nachbaratomgruppierungen zur Säureaddition befähigt ist. So verhalten sich die zwei Stickstoffatome in ihrem Molekül enthaltenden Chinaalkaloide wie zweisäurige, die ebenfalls zwei Stickstoffatome enthaltenden Alkaloide Nikotin, Strychnin und Brucin jedoch nur wie einsäurige Amine, während die vier Stickstoffatome enthaltenden Purinderivate überhaupt nicht zur Säureaddition befähigt sind.

2. Die fünf Stickstoffatome im Molekülverband enthaltenden Mutterkornalkaloide verhalten sich bei der aminometrischen Titration wie einsäurige Amine, während nach J. Gadamer bei der acidimetrischen Titration auch die restlichen vier Stickstoffatome teilweise abgesättigt werden. Eine Vereinfachung der von R. Dietzel und W. Paul vorgeschlagenen aminometrischen Wertbestimmungsmethode des Mutterkorns konnte infolge der zahlreichen Ballaststoffe des Pilzes und der damit vorhandenen Schwierigkeit die pharmakologisch wirksamen Bestandteile zu isolieren, nicht erzielt werden. In diesem Zusammenhange wird darauf hingewiesen, daß der Gehalt an im Mutterkorn enthaltenem hochwirksamem und wasserlöslichem Ergometrin bei den bisherigen chemischen Wertbestimmungsmethoden nicht zum Ausdruck gebracht wird, dessen Angabe jedoch in Anbetracht der überragenden pharmakologischen Wirkung vor allen anderen Bestandteilen wünschenswert wäre.

3. Es wird ein Verfahren zur exakten aminometrischen Bestimmung des Morphins angegeben, das auf der Fähigkeit des Phenols, mit Morphin chloroformlösliche Molekülverbindungen einzugehen beruht. Für die Wertbestimmung des

Opiums und seiner galenischen Zubereitungen auf aminometrischem Wege ist eine Vereinfachung, die gegenüber den üblichen Verfahren von E. Dieterich, C. Mannich und K. Winterfeld Vorteile bieten würde, nicht möglich. Dagegen sind solche Verfahren für eine aminometrische Wertbestimmung des Opiums von Interesse, die lediglich auf Extraktionsvorgängen beruhen. Wenn auch endgültige Ergebnisse hiezu noch ausstehen, so ist sicher, daß die mit Benzol aus dem Opium extrahierten Nebenalkaloide aminometrisch mit ungefähr 2% Genauigkeit titriert werden können.

4. Es wurde versucht eine aminometrische Bestimmungsmethode für Tollkirschen- und Bilsenkrautblätter auszuarbeiten, die auf der Entfernung des störenden Chlorophylls mittels Oxydations- und Reduktionsmethoden beruht. Die Ausarbeitung einer solchen Methode scheiterte an der Tatsache, daß Hyoscyamin, als Hauptvertreter der Solanaceenalkaloide, in wässriger Lösung schon bei Zimmertemperatur sehr leicht hydrolysiert wird. Diese Tatsache wurde bei der maßanalytischen Bestimmung des Alkaloids bzw. den Wertbestimmungsmethoden von Tollkirschen- und Bilsenkrautblättern bisher in keiner Weise herausgestellt.

Lebenslauf.

Ich, Rudolf Siber, wurde als Sohn des jetzigen Regierungs-Chemierates I. Klasse, Dr. Michael Siber am 25. Dezember 1911 in Würzburg geboren.

Von 1922 ab besuchte ich das Humanistische Gymnasium zu München und Erlangen, wo ich im März 1931 die Reifeprüfung bestand. Seit dem Sommersemester 1931 widmete ich mich dem Studium der Chemie und Lebensmittelchemie an der Universität Erlangen. Hier bestand ich am 1. IV. 1934 den ersten Teil, am I. XI. 1935 den zweiten Teil des chemischen Verbandsexamens. Seit dieser Zeit bin ich mit vorliegender Arbeit beschäftigt. Am 22. Oktober 1937 bestand ich das Staatsexamen für Lebensmittelchemiker.